



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월03일

(11) 등록번호 10-2761094

(24) 등록일자 2025년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/71 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 14/71 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7036672(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년10월05일

심사청구일자 2023년11월22일

(85) 번역문제출일자 2023년10월25일

(65) 공개번호 10-2023-0152811

(43) 공개일자 2023년11월03일

(62) 원출원 특허 10-2019-7012902

원출원일자(국제) 2017년10월05일

심사청구일자 2020년10월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/055421

(87) 국제공개번호 WO 2018/067874

국제공개일자 2018년04월12일

(30) 우선권주장

62/404,718 2016년10월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120028358 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 19 항

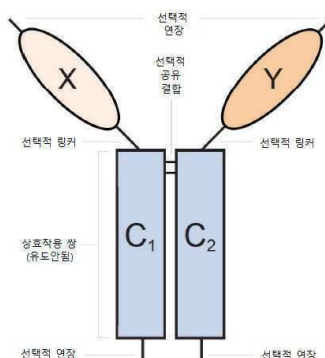
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 변이체 ACTRIIB 단백질 및 이의 용도

(57) 요약

특정 양태에서, 본 발명은 적혈구 또는 뼈, 연골, 근육, 지방 및/또는 신경 조직과 같은 조직의 성장을 조절 (촉진 또는 억제)하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 ActRIIB 단백질 및/또는 ActRIIB 리간드의 활성을 조절하는 화합물을 스크리닝하는 방법을 제공한다. 본원에서 제공된 조성물 및 방법은 ActRIIB 단백질 및/또는 ActRIIB 리간드의 비정상적인 활성과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 7/06 (2018.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120054024 A

KR102382781 B1

KR102317987 B1

KR102072897 B1

KR101801506 B1

KR101669278 B1

US20100286374 A1

US20100016558 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호: 34의 아미노산 서열에 대하여 90% 내지 100% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질으로서,

상기 폴리펩티드는 서열번호: 34의 위치 61에 해당하는 위치에서 글루탐산을 포함하며,

상기 융합 단백질은 액티빈 A 및 GDF11을 억제하고, 야생형 ActRIIB 세포외 도메인 폴리펩티드를 갖는 융합 단백질에 비하여 BMP9의 덜 강력한 억제를 나타내며, 상기 단백질은 Fc 폴리펩티드 도메인을 더 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 융합 단백질은 변이체 ActRIIB 폴리펩티드와 Fc 폴리펩티드 도메인 사이에 위치한 링커를 더 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 링커는 GGG, GGGG 및 GGGGS에서 선택되는 것인, 융합 단백질.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 34의 아미노산 서열에 대하여 94% 내지 100% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 것인, 융합 단백질.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 34의 아미노산 서열에 대하여 90% 내지 100% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 것인, 융합 단백질.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 36의 아미노산 서열에 대하여 90% 내지 100% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 것인, 융합 단백질.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 5, 6, 12중의 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 90% 내지 100% 동일한 아미노산 서열로 구성되는 것인, 융합 단백질.

청구항 8

삭제

청구항 9

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 융합 단백질은 동종 이량체인 것인, 융합단백질.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 융합 단백질은 당화된 아미노산, 폐길화된 아미노산, 파르네실화된 아미노산, 아세틸화된 아미노산, 바이오티닐화된 아미노산, 그리고 지질 모이어티에 접합된 아미노산으로 구성되는 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 11

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 융합 단백질은 당화되고, CHO 세포에서 폴리펩티드로부터 얻을 수 있는 당화 패턴을 갖는 것인, 융합 단백질.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 융합 단백질은 세포-기반 검정에서 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 신호생성을 억제하는 것인, 융합 단백질.

청구항 13

청구항 1 또는 2의 융합 단백질을 코딩하는, 재조합 핵산 분자.

청구항 14

서열번호 35의 뉴클레오티드 서열과 90% 내지 100%, 94% 내지 100%, 98% 내지 100%, 또는 99% 내지 100% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 재조합 핵산 분자.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열은 서열번호 35의 뉴클레오티드 서열과 99% 내지 100% 동일한 것인, 재조합 핵산 분자.

청구항 16

청구항 13의 핵산 분자를 포함하는, 벡터.

청구항 17

청구항 13의 핵산 분자를 포함하는, 숙주세포.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 숙주 세포가 COS 세포 또는 CHO 세포인, 숙주 세포.

청구항 19

청구항 1의 융합 단백질과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 심혈관 질환 치료에 사용하기 위한, 약학 제제.

청구항 20

청구항 1의 융합 단백질과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 듀시엔 근위축병 (DMD), 베커 근위축병 (BMD), 에메리-드레이푸스 근위축병 (EDMD), 사지연결근육(limb-girdle) 근위축병 (LGMD), 안면견갑상완 근위축병 (FSH 또는 FSHD) (랑도우지-테제린으로도 알려짐), 근긴장 이영양증 (MMD)(스테인에르트(Steinert)의 질환으로도 알려짐), 눈인두 근위축병 (OPMD), 말단근위축병 (DD), 선천적 근위축병 (CMD)의 치료에 사용하기 위한, 약학 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2016년 10월 5일자로 제출된 미국 가출원 일련번호 62/404,718에 대한 우선권을 주장한다. 상기 출원 명세서에는 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 형질변환 성장 인자-베타 (TGF-베타) 슈퍼패밀리는 공통의 서열 요소들과 구조적 모티프를 공유하는 다양한 성

장 인자들을 함유한다. 이들 단백질은 척추동물과 비척추동물 모두에서 대규모 다양한 세포 유형에서 생물학적 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있다. 슈퍼패밀리의 구성원들은 패턴 형성 및 조직 특화에 있어서 배발달 동안 중요한 기능을 수행하고, 지질생성, 근육 형성, 연골 형성, 심장 형성, 조혈, 신경 발생 및 상피 세포 분화를 비롯한 다양한 분화 과정에 영향을 줄 수 있다. 이 패밀리는 BMP/GDF와 TGF-베타/액티빈/BMP10 브랜치로 두 가지로 크게 나뉘어 지는데, 그 구성원들은 다양하고 상보적인 효과를 지니고 있다. TGF-베타 패밀리의 구성요소의 활성을 조절함으로써, 유기체에서 유의적인 생리학적 변화를 야기시키는 것이 대개 가능하다. 예를 들면, 피에몬테(Piedmontese) 및 벨기에 푸른 소(Blue cattle) 품종은 근육량의 상당한 증가를 야기하는 GDF8 (미오스타틴으로도 불림) 유전에 기능-소실(loss-of-function) 돌연변이를 유전한다. Grobet et al., Nat Genet. 1997, 17(1):71-4. 더욱이, 인간에 있어서, GDF8의 비활성 대립유전자는 증가된 근육량과 연관있으며, 보고에 따르면 예외적으로 강한 힘과 관련있다. Schuelke et al., N Engl J Med 2004, 350:2682-8.

[0005] 적혈구 수준, 뼈, 연골 및 기타 조직의 변화는 적절한 TGF-베타 계열 구성원이 중재하는 신호를 항진하거나 또는 길항함으로써 이루어질 수 있다. 따라서, TGF-베타 신호생성의 강력한 조절제로서 작용하는 약제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 특정 양태에서, 본 명세서는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 구체적으로 변이체 ActRIIB 동종다량체 단백질 및 변이체 ActRIIB 이종다량체 단백질을 제시한다. 실시예들에 의해 증명된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 ActRIIB-결합 리간드에 대하여 변경된 결합친화력을 나타내는 여러 변형된 ActRIIB 폴리펩티드가 확인되었다. 리간드 결합 활성을 감소시키고, 증가시키는 ActRIIB 변이체들이 확인되었다. 이러한 변이체는 다양한 용도에서 상응하는 비변형된 ActRIIB 폴리펩티드에 비해 선택적으로 리간드를 증가 또는 감소 시키는데 특히 유용할 수 있다. 예를 들면, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 일부가 예를 들어, 적혈구 및 헤모글로빈 수준을 증가시킬 뿐만 아니라 체중 (예: 근육량)을 증가시키는 능력을 비롯한, 다양한 생체 내 효과를 갖는다는 것이 실시예들에서 추가로 입증된다. 따라서, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 예를 들어, 본원에 기술된 것을 포함하는 다양한 치료학적 적용에 유용해야 한다.

[0008] 특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 2의 아미노산 20-29중 어느 하나 (가령, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29)에서 시작하고, 그리고 서열 번호: 2의 아미노산 109-134중 어느 하나 (가령, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 또는 134)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 이때 상기 폴리펩티드는 K55, F82, L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82로 구성된 군에서 선택된 서열 번호: 2의 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 뿐만 아니라 하나 또는 그 이상의 이러한 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체 복합체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 29-109에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 25-131에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 20-134에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 53의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 12의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K55A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K55E이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79D이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79E이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79P이다. 일부 구체예들에서,

상기 치환은 L79A이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82A이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 A24에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 A24N이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K74에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74F이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74Y이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 D80에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80F이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80G이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80M이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80N이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80R이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R64에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R64K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R64N이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 P129에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P129S이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 P130에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P130A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P130R이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 E37에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 E37A이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R40에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R40AD54이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 D54에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D54AD54이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R56에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R56A이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 W78에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 W78A이다.

[0009] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 31의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 알라닌을 포함한다.

[0010] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 33의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 알라닌을 포함한다.

[0011] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 34의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0012] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 36의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0013] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 37의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 이소류신을 포함한다.

[0014] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 39의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 이소류신을 포함한다.

[0015] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 40의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 리신을 포함한다.

[0016] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 42의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 리신을 포함한다.

[0017] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 43의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0018] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 45의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0019] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 46의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0020] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 48의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0021] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 49의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0022] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 50의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0023] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 51의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0024] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 글루탐산을 포함한다.

[0025] 특정 양태에서, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 동종이량체를 형성한다. 일부 구체예들에서, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 공유적 상호작용을 통하여 이종이량체를 형성할 수 있다. 일부 구체예들에서, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 비-공유적 상호작용을 통하여 이종이량체를 형성할 수 있다. 일부 구체예들에서, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 공유적 상호작용 및 비-공유적 상호작용 모두를 통하여 이종이량체를 형성할 수 있다.

[0026] 특정 양태에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의

TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 적어도 1×10^{-7} M의 K_D 로 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: BMP6, BMP7, BMP9, BMP10, GDF3, GDF7, GDF8, GDF11, GDF15, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 AE, 액티빈 BC, 및 액티빈 BE.

[0027] 특정 양태에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드를 억제한다. 일부 구체예들에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 Smad 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 세포-기반 검정에서 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, 동종다량체(가령, 동종이량체)를 포함한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드를 억제한다: BMP6, BMP7, BMP9, BMP10, GDF3, GDF7, GDF8, GDF11, GDF15, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 AE, 액티빈 BC, 및 액티빈 BE.

[0028] 특정 양태에서, 본 명세서는 적어도 하나의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 본 명세서에서 기술된 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드)를 포함하는 이종다량체에 관계한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 단백질은 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하고, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 20-29중 어느 하나 (가령, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29)에서 시작하고, 그리고 서열 번호: 2의 아미노산 109-134중 어느 하나 (가령, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 또는 134)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82로 구성된 군에서 선택된 서열 번호: 2 아미노산에 상응하는 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 이때 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 20-29중 어느 하나 (가령, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29)에서 시작하고, 그리고 서열 번호: 2의 아미노산 109-134중 어느 하나 (가령, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 또는 134)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드와 비교하여 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 29-109에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 29-109에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 25-131에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 25-131에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 20-134에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 25-131에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 53의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 53의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서,

상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 12의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 서열 번호: 12의 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K55에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K55A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K55E이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 L79에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79D이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79E이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79P이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 L79A이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 F82에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 F82A이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 A24에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 A24N이다. 일부 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 K74에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74F이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 K74Y이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 D80에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80F이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80G이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80M이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80I이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80N이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D80R이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R64에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R64K이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R64N이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 P129에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P129S이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 P130에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P130A이다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 P130R이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 E37에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 E37A이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R40에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R40AD54이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 D54에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 D54AD54이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 R56에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 R56A이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 W78에 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 치환은 W78A이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82로 구성된 군에서 선택된 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 서열에 대하여 A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, K55A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 억제시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 이종이량체이다.

[0029] 특정 양태에서, 본 명세서의 ActRIIB 폴리펩티드는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하여, ActRIIB 폴리펩티드 도메인과 하나 또는 그 이상의 이종성(heterologous) 도메인을 포함하는 융합 단백질이다. 일부 구체예들에서,

ActRIIB 폴리펩티드는 ActRIIB-Fc 융합 단백질이다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc 융합 단백질은 상기 ActRIIB 폴리펩티드 도메인과 하나 또는 그 이상의 이중성 도메인 또는 Fc 도메인 사이에 위치한 링커 도메인을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 링커 도메인은 다음으로부터 선택된다: TGGG, TGGGG, SGGGG, GGGGS, GGG, GGGG, SGGG, 및 GGGGS.

- [0030] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 13의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 13의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0031] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 14의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 14의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0032] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 15의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 15의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0033] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 16의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 16의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0034] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 17의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 17의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0035] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 18의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 19의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0036] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 19의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 18의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다.
- [0037] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는

- [0045] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관계하며, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 28의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 29의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 132에 시스테인, 아미노산 위치 138에 글루탐산, 아미노산 위치 144에 트립토판, 그리고 아미노산 위치 217에 아스파르트산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 127에 시스테인, 아미노산 위치 144에 세린, 아미노산 위치 146에 알라닌, 아미노산 위치 162에 아르기닌, 아미노산 위치 179에 아르기닌, 그리고 아미노산 위치 185에 발린을 포함한다.
- [0046] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관한 것이며, 이때 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 28의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 29의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 132에 시스테인, 아미노산 위치 138에 글루탐산, 아미노산 위치 144에 트립토판, 그리고 아미노산 위치 217에 아스파르트산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 127에 시스테인, 아미노산 위치 144에 세린, 위치 146에 알라닌, 아미노산 위치 162에 아르기닌, 아미노산 위치 179에 아르기닌, 그리고 아미노산 위치 185에 발린을 포함한다.
- [0047] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관한 것이며, 이때 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질, 이때 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 30의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 23의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 132에 시스테인, 아미노산 위치 144에 트립토판, 그리고 아미노산 위치 435에 아르기닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 127에 시스테인, 아미노산 위치 144에 세린, 아미노산 위치 146에 알라닌, 그리고 아미노산 위치 185에 발린을 포함한다.
- [0048] 특정 양태에서, 본 명세서는 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 ActRIIB 이중다량체 단백질에 관한 것이며, 이때 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 30의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함하며, 그리고 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 23의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 132에 시스테인, 아미노산 위치 144에 트립토판, 그리고 아미노산 위치 435에 아르기닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB-Fc 융합 단백질 Fc 도메인은 아미노산 위치 127에 시스테인, 아미노산 위치 144에 세린, 아미노산 위치 146에 알라닌, 그리고 아미노산 위치 185에 발린을 포함한다.
- [0049] 특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 33의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이중다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 알라닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 알라닌을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 리신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중

어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 억제시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 이종다량체는 이종이량체이다.

[0050]

특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 36의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 글루탐산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 리신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 이종다량체는 이종이량체이다.

[0051]

특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 39의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 82에 상응하는 아미노산 위치에 이소류신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 82에 상응하는 아미노산 위치에 이소류신을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 페닐알라닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78 및 D80중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, 그리고 D80R. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에

서 L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, 및 D80중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80N, 그리고 D80R. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 억제시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 이종다량체는 이종이량체이다.

[0052]

특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 42의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 82에 상응하는 아미노산 위치에 리신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 82에 상응하는 아미노산 위치에 리신을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 55에 상응하는 아미노산 위치에 페닐알라닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78 및 D80중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80N, 그리고 D80R. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 L79, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, 및 D80중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79A, L79D, L79E, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80N, 그리고 D80R. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 억제시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 이종다량체는 이종이량체이다.

[0053]

특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 45의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 48의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 산성 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 산성 아미노산은 아스파르트산이다. 일부 구체예들에서, 상기 산성 아미노산은 글루탐산이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 산성 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 류신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y,

W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 이종다량체 형성을 억제시키는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 이종다량체는 이중이량체이다.

[0054]

특정 양태에서, 본 명세서는 서열 번호: 50의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 1 ActRIIB 폴리펩티드, 그리고 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 제 2 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 산성 아미노산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 산성 아미노산은 아스파르트산이다. 일부 구체예들에서, 상기 산성 아미노산은 글루탐산이다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 산성 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)을 포함하지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2의 아미노산 위치 79에 상응하는 아미노산 위치에 류신을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 1 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, L79P, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 2에서 F82, A24, K74, R64, P129, P130, E37, R40, D54, R56, W78, D80, 및 F82중 어느 하나에 상응하는 아미노산 위치에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환은 다음으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다: A24N, K74A, R64K, R64N, K74A, P129S, P130A, P130R, E37A, R40A, D54A, R56A, K74F, K74I, K74Y, W78A, D80A, D80F, D80G, D80I, D80K, D80M, D80M, D80N, D80R, 및 F82A.

[0055]

특정 구체예들에서, 본 명세서는 본원에 개시된 임의의 ActRIIB 폴리펩티드와 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 2 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체 단백질을 제공한다: ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, ALK7, ActRIIA, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII 폴리펩티드, 또는 이의 기능적 단편들. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 54에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 54, 55, 56, 57, 60, 그리고 61중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 64 또는 65의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 64, 65, 66, 67, 70, 그리고 71중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 74, 75, 76, 77, 80, 또는 81의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 84, 86, 85, 87, 88, 89, 92, 및 93의 아미노산 서

열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 96, 98, 97, 99, 100, 101, 104, 및 105의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 108 또는 110의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 108, 109, 110, 111, 112, 113, 116 및 117의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 120, 123, 124, 125, 121, 126, 122, 127, 128, 129, 130, 133 및 134의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 137의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 137, 138, 139, 140, 141, 144 및 145의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 TGFBR1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 204의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 161, 162, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 172, 173, 174 및 175의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 148 또는 149의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 148, 150, 149, 151, 152, 153, 156, 그리고 157의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 180, 183, 181, 184, 182, 그리고 185145의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다.

[0056] 특정 양태에서, 본 명세서의 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 적어도 1×10^{-7} M의 K_D 로 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드에 결합한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드는 다음으로 구성된 군에서 선택된다: BMP6, BMP7, BMP9, BMP10, GDF3, GDF7, GDF8, GDF11, GDF15, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 AE, 액티빈 BC, 및 액티빈 BE.

[0057] 특정 양태에서, 본 명세서의 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 신호생성을 억제

한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이중다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 Smad 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이중다량체는 세포-기반 검정에서 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이중다량체는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드를 억제한다: BMP6, BMP7, BMP9, BMP10, GDF3, GDF7, GDF8, GDF11, GDF15, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 AE, 액티빈 BC, 및 액티빈 BE.

[0058]

특정 양태에서, 본 명세서는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함한 ActRIIB 폴리펩티드, 뿐만 아니라 상기의 것을 포함하는 동중다량체 및 이중다량체에 관계하며, 이때 상기 폴리펩티드는 다음으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 포함한다: 당화된 아미노산, 폐길화된 아미노산, 파르네실화된 아미노산, 아세틸화된 아미노산, 바이오티닐화된 아미노산, 그리고 지질 모이어티에 접합된 아미노산. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 ActRIIB 폴리펩티드는 당화되고, CHO 세포에서 폴리펩티드로부터 얻을 수 있는 당화 패턴을 갖는다.

[0059]

특정 구체예들에서, 본 명세서는 본원에 개시된 임의의 ActRIIB 폴리펩티드와 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 2 폴리펩티드를 포함하는 이중다량체 단백질을 제공한다: ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, ALK7, ActRIIA, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII 폴리펩티드, 또는 이의 기능적 단편들. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 54에 대하여 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 64 또는 65의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 및 73의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 74, 75, 76, 77, 80, 또는 81의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 84, 86, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 및 95의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 96, 98, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 및 107의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 108 또는 110의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 및 119의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이

의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 120, 123, 124, 125, 121, 126, 122, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 및 136의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 137의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 및 147의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 TGFBR1I 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR1I 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 204의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR1I 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 161, 162, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 및 179의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 148 또는 149의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 148, 150, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158 및 159의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 제 2 폴리펩티드는 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편들이다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII 폴리펩티드 또는 이의 기능적 단편은 서열 번호: 180, 183, 181, 184, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 및 193의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열, 또는 이의 기능적 단편들을 포함한다.

[0060] 특정 양태에서, 본 명세서는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 뿐만 아니라 상기 동일한 것을 포함하는 동종 다량체 및 이종다량체를 포함하는, ActRIIB 폴리펩티드와 약학적으로 수용가능한 담체를 포함하는 약학 제제에 관계한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 ActRIIB 이종이량체를 포함하는 약학 제제는 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 동종다량체를 포함한다.

[0061] 특정 양태에서, 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 상기 하나 또는 그 이상의 ActRIIB 폴리펩티드(들)에 대한 코딩 서열을 포함하는 단리된 및/또는 재조합 핵산에 관계한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 본 명세서는 서열 번호: 3, 10, 31, 35, 38, 41, 44, 또는 47중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 단리된 및/또는 재조합 핵산에 관계한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 단리된 및/또는 재조합 폴리뉴클레오티드 서열은 본 명세서에서 기술된 코딩 서열(가령, 서열 번호: 3, 10, 31, 35, 38, 41, 44, 또는 47중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산)에 작동가능하도록 연계된 프로모터 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 단리된 및/또는 재조합 핵산(가령, 서열 번호: 3, 10, 31, 35, 38, 41, 44, 또는 47중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산)을 포함하는 벡터에 관계한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 단리된 및/또는 재조합 폴리뉴클레오티드 서열 (가령, 서열 번호: 3, 10, 31, 35, 38, 41, 44, 또는 47중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열에 대하여 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 핵산)을 포함하는 세포에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 CHO 세포다. 일부 구체예들에서, 상기 세포는 COS 세포다.

[0062] 특정 양태에서, 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 비롯한 ActRIIB 폴리펩티드 뿐만 아니라 이와 같은 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 만드는 방법에 관계한다. 이런 방법은 본원에서 개시된 핵산 중에서 한 가지를 적합한 세포 (가령, CHO 세포 또는 COS 세포)에서 발현하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 다음을 포함할 수 있다: a) 가용성 ActRIIB 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건하에 세포를 배양하고, 이때 전술한 세포는 ActRIIB 폴리펩티드 발현 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 발현된 ActRIIB 폴리펩티드를 회수하는 것을 더 포함한다. ActRIIB 폴리펩티드는 세포 배양액으로부터 단백질을 획득하기 위한 널리 공지된 기술 중에서 한 가지를 이용하여, 미가공, 부분적으로 정제된, 또는 고도로 정제된 분획물로서 회수될 수 있다.

[0063] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 적혈구 세포 수준 또는 헤모글로빈 수준을 증가시키는 방법에 관계하는데, 이 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함한, ActRIIB 폴리펩티드 뿐만 아니라 상기 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0064] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 빈혈 또는 빈혈과 연관된 장애 (가령, 본 명세서에서 기술된 것들)를 치료하는 방법에 관계하는데, 이 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함한, ActRIIB 폴리펩티드 뿐만 아니라 상기 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0065] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 근육량 및/또는 근육 강도를 증가시키는 방법에 관계하는데, 이 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함한, ActRIIB 폴리펩티드 뿐만 아니라 상기 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0066] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 환자에게서 근육-관련된 장애를 치료하는 방법에 관계하는데, 이 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함한, ActRIIB 뿐만 아니라 상기 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 장애는 바람직하지 않는 수준의 낮은 근육 성장 및/또는 근력 약화와 관련된다. 이러한 장애는 근육 위축, 근이영양증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 근육 소모 장애(가령, 악액질, 식욕 부진, DMD 증후군, BMD 증후군, AIDS 낭비 증후군, 근이영양증, 신경근 질환, 운동 신경 질환, 신경근 접합부 질환 및 염증성 근육 병증))를 포함한다.

[0067] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 체지방 함량을 감소시키거나 체지방 함량의 증가율을 감소시키는 방법, 그리고 비만, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병 (NIDDM), 심혈관 질환, 암, 고혈압, 골관절염, 뇌졸중, 호흡기 질환 및 당뇨병 질환과 같은 바람직하지 못한 체중 증가와 연관된 질환 치료 방법에 관계하는데, 이 방법은 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 뿐만 아니라 상기 동일한 것들을 포함하는 동종다량체 및 이종다량체를 포함하는 ActRIIB를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1은 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 ("X"로 나타냄)와 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 ("Y"로 나타냄) 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드 ("Y"로 나타냄)를 포함하는 이형(heteromeric) 단백질 복합체의 도식적 예시를 보여준다. 기술된 구체예에서, 상기 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 상호작용 쌍의 제1구성요소("C₁")를 포함하는 융합 폴리펩티드의 일부이며, 그리고 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 상호작용 쌍의 제 2구성요소 ("C₂")를 포함하는 융합 폴리펩티드의 일부다. 적합한 상호작용 쌍은 예를 들면, 중쇄 및/또는 경쇄 면역글로불린 상호작용 쌍, 절두(truncations), 및 본 명세서에서 설명된 바와 같은 이의 변이체들 [가령, Spiess et al (2015) Molecular Immunology 67(2A): 95-106]을 포함한다. 각 융합 폴리펩티드에서, 링커는 상기 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드 및 상호작용 쌍의 대응하는 구성요소 사이에 위치할 수 있다. 상호작용 쌍의 제1과 제2 구성요소들은 비유도될 수 있는데, 이것은 상기 쌍의 구성원들이 실제적인 선호 없이 서로 연관되거나 또는 자가-연관될 수 있고, 그리고 따라서, 이들은 동일하거나 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있다는 것을 의미한다. 도 1a 참고. 대안으로, 상호작용 쌍의 첫 번째와 두 번째 구성원은 유도된(비대칭) 쌍일 수 있는데, 이것은 상기 쌍의 구성원들이 자가 연관보다는 서로에 선호적으로 연관된다는 것을 의미한다. 도 1b.

도 2은 다중 ActRIIB 및 ActRIIA 결정 구조의 복합 분석에 근거하여, 리간드(상자로 표시됨)와 직접 접촉하기 위하여, 본 명세서에서 추측된 잔기를 갖는 인간 ActRIIA의 세포외 도메인과 인간 ActRIIB의 세포외 도메인의 정렬을 나타낸다.

도 3은 세포 내 도메인이 없는 다양한 척추 동물 ActRIIB 전구체 단백질, 세포 내 도메인이 없는 인간 ActRIIA 전구체 단백질 및 컨센서스 ActRII 전구체 단백질의 다중 서열 정렬을 보여준다.

도 4는 Clustal 2.1을 이용하여 인간 IgG 아이소타입으로부터 Fc 도메인의 복수 서열 정렬을 보여준다. 힌지 영역은 점선 밑줄에 의해 표시된다. 이중 밑줄은 비대칭 사슬 짝짓기를 증진하기 위해 IgG1 Fc (서열 번호: 13)에서 조작될 수 있는 위치 및 다른 아이소타입 IgG4(서열 번호: 17), IgG2(서열 번호: 14) 및 IgG3(서열 번호: 15)에 대하여 상응하는 위치의 실례를 나타낸다.

도 5는 인간 ActRIIB 세포외 도메인 폴리펩티드 (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 나타내는데, 이때 번호매김은 천연 인간 ActRIIB 전구체 서열 (서열 번호: 2 참조)에 기초한다.

도 6은 인간 ActRIIB 전구체 단백질의 아미노산 서열 (서열 번호: 2; NCBI 참조 서열 NP_001097.2)을 보여준다. 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 도메인은 굵은 체로 표시되며(서열 번호: 1로도 지칭됨), 그리고 잠재적인 내인성 N-연계된 당화 부위는 박스로 표시된다.

도 7은 인간 ActRIIB(20-134) 세포외 도메인 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 보여준다.

도 8은 인간 ActRIIB 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열을 보여준다. 서열 번호: 4는 NCBI 참조 서열 NM_001106의 뉴클레오타이드 25-1560로 구성된다.

도 9는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명으로 측정하였을 때, 변이체 또는 변형안된 ActRIIB 도메인을 포함하는 동종이량체 Fc-융합 단백질의 리간드 결합 역동학에 대한 값을 나타낸다. 아미노산 번호매김은 서열 번호: 2에 기초한다.

도 10은 25°C에서 표면 플라즈몬 공명으로 측정하였을 때, 변이체 또는 변형안된 ActRIIB 도메인을 포함하는 동종이량체 Fc-융합 단백질의 리간드 결합 역동학에 대한 값을 나타낸다. 아미노산 번호매김은 서열 번호: 2에 기초한다.

도 11은 비이클 또는 변이체 또는 변형안된 ActRIIB 도메인을 포함하는 동종이량체 Fc-융합 단백질로 처리된 야생형 마우스의 기선으로부터 체중 변화를 보여준다.

도 12는 비이클 또는 변이체 또는 변형안된 ActRIIB 도메인을 포함하는 동종이량체 Fc-융합 단백질로 처리된 야생형 마우스에서 헤모글로빈 농도를 나타낸다.

도 13은 ActRIIB-Fc, ActRIIA-Fc 또는 ActRIIB (F82I)-Fc로 1 일째 및 15 일째에 9 mg/kg (s.c.)으로 처리된 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서 적혈구 수치를 나타낸다. ActRIIB (F82I)-Fc 처리는 ActRIIB-Fc (음성 대조군)에 비교하여, ActRIIA-Fc (양성 대조군)와 유사한 양으로 RBC 수치를 증가시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

1. 개요

특정 양태에서, 본 발명은 ActRIIB 폴리펩티드에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 임의의 종으로부터 유도된 액티빈 수용체 유형 IIB (ActRIIB) 단백질 및 ActRIIB-관련된 단백질의 패밀리를 나타낸다. ActRIIB 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 특이성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 모든 막경유 단백질이다. ActRIIB 전구체 단백질의 아미노산 서열 (서열 번호: 2)은 도6에 나타낸다.

용어 "ActRIIB 폴리펩티드"는 ActRIIB 구성요소의 임의의 자연 발생성 폴리펩티드, 뿐만 아니라 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함하는 폴리펩티드를 지칭할 때 사용된다. 예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드는 ActRIIB 폴리펩티드의 서열에 최소한 약 80% 동일한, 그리고 바람직하게는 최소한 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상의 동일성을 갖는 임의의 공지의 ActRIIB 서열로부터 유도된 폴리펩티드를 포함한다.

- [0073] 특정 구체예에서, 본 발명은 가용성 ActRIIB 폴리펩티드에 관계한다. 본원에서 기술된 바와 같이, 용어 "가용성 ActRIIB 폴리펩티드"는 ActRIIB 단백질의 세포외 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 일반적으로 지칭한다. 용어 "가용성 ActRIIB 폴리펩티드"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, ActRIIB 단백질의 임의의 자연 발생적 세포외 도메인, 뿐만 아니라 유용한 활성을 보유하는 이의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다. 예를 들면, ActRIIB 단백질의 세포외 도메인은 리간드에 결합하고, 일반적으로 가용성이다. 예시적인 가용성 ActRIIB 폴리펩티드는 도 5 뿐만 아니라 서열 번호: 53에 나타낸 ActRIIB 세포외 도메인 (서열 번호: 1)을 포함한다. 다른 예시적인 가용성 ActRIIB 폴리펩티드는 ActRIIB 단백질의 세포외 도메인에 추가하여, 신호 서열을 포함한다 (실시예 1 참고). 상기 신호 서열은 ActRIIB의 천연 신호 서열, 또는 조직 플라스 미노겐 활성화제 (TPA) 신호 서열 또는 꿀벌 멜라틴 신호 서열과 같은 다른 단백질의 신호 서열일 수 있다.
- [0074] TGF- β 신호는 리간드 자극 시 하류 SMAD 단백질을 인산화시키고, 활성화시키는 유형 I 및 유형 II 세린/트레오닌 키나제 수용체의 이형 복합체에 의해 매개된다(Massagué, 2000, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 1:169-178). 이들 유형 I 및 유형 II 수용체는 모두 시스테인-풍부한 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 그리고 예측된 세린/트레오닌 특이성을 갖는 세포질 도메인으로 구성된 막경유 단백질이다. 유형 I 수용체는 신호생성에 필수적이며, 그리고 유형 II 수용체는 리간드의 결합에 필요하다. 유형 I 및 유형 II 액티빈 수용체는 리간드 결합 후 안정적 복합체를 형성하여, 유형 II 수용체에 의한 유형 I 수용체가 인산화된다.
- [0075] 2가지 관련된 유형 II 수용체, ActRIIA 및 ActRIIB는 액티빈의 유형 II 수용체로 확인되었다 (Mathews and Vale, 1991, Cell 65:973-982; Attisano et al., 1992, Cell 68: 97-108). 액티빈 외에도, ActRIIA와 ActRIIB는 BMP7, Nodal, GDF8, 및 GDF11을 비롯한 여러 다른 TGF- β 계열 단백질과 생화학적으로 상호작용할 수 있다 (Yamashita et al., 1995, J. Cell Biol. 130:217-226; Lee and McPherron, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. 98:9306-9311; Yeo and Whitman, 2001, Mol. Cell 7: 949-957; Oh et al., 2002, Genes Dev. 16:2749-54). 출원인은 가용성 ActRIIA-Fc 융합 단백질 및 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 생체 내에서 실질적으로 상이한 효과를 갖는다는 것을 발견하였는데, ActRIIB-Fc는 골격근에 대한 주요 효과를 갖고, ActRIIA-Fc는 뼈에 대한 주요 효과를 갖는다.
- [0076] 특정 구체예들에서, 본 발명은 대상 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)로 ActRIIB 수용체의 리간드(또한 ActRIIB 리간드로 또한 지칭됨)를 길항하는 것에 관계한다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 ActRIIB 수용체의 하나 또는 그 이상의 리간드의 비정상적 활성화와 연관된 장애를 치료하는데 유용하다. ActRIIB 수용체의 예시적인 리간드는 일부 TGF- β 패밀리 구성요소, 이를 테면 액티빈, Nodal, GDF8, GDF11, 그리고 BMP7을 포함한다.
- [0077] 액티빈은 이량체 폴리펩티드 성장 인자이고, TGF-베타 슈퍼 패밀리에 속한다. 2개의 밀접하게 관련된 β 소단위 ($\beta_A\beta_A$, $\beta_B\beta_B$, 및 $\beta_A\beta_B$)의 동형/이형이량체인 3가지 액티빈(A, B, 및 AB)가 있다. TGF-베타 슈퍼패밀리에서, 액티빈은 난소 및 태반 세포에서 호르몬 생성을 자극하고, 신경 세포 생존을 지원하고, 세포 유형에 따라 세포주기 진행에 긍정적 또는 부정적 영향을 미칠 수 있고, 그리고 적어도 양서류 태아에서 중배엽 분화를 유도할 수 있는 독특하고 다기능적 요소다 (DePaolo et al., 1991, Proc SocEp Biol Med. 198:500-512; Dyson et al., 1997, Curr Biol. 7:81-84; Woodruff, 1998, Biochem Pharmacol. 55:953-963). 더욱이, 자극된 인간 단핵구 백혈병 세포는 액티빈 A에 대해 동일한 것으로 밝혀졌다 (Murata et al., 1988, PNAS, 85:2434). 액티빈 A는 골수에서 적혈구 생성의 자연 조절 인자로 작용한다고 제안되었다. 몇몇 조직에서, 액티빈 신호전달은 이것의 관련된 이형이량체, 인히빈에 의해 길항된다. 예를 들면, 뇌하수체로부터 난포-자극 호르몬 (FSH) 분비 동안, 액티빈은 FSH 합성 및 분비를 촉진시키지만, 한편 인히빈은 FSH 합성 및 분비를 저해시킨다. 액티빈 생활성을 조절하고 및/또는 액티빈에 결합하는 다른 단백질은 폴리스테틴 (FS), 폴리스테틴-관련된 단백질 (FSRP), 및 α_2 -마크로글로불린, Cerberus, 그리고 엔도글린(endoglin)을 포함한다.
- [0078] Nodal 단백질은 중배엽 및 내배엽 유도 그리고 형성, 뿐만 아니라 후속적인 축 구조의 조직화, 이를 테면, 조기 배발생에서 심장 및 위의 조직화에 기능을 한다. 발생중인 척추 배아의 배쪽 조직은 주변 세포를 모집하여 비-축척 배아 구조를 형성하는 동안, 척추 및 척추 전판의 축 구조에 주로 기여한다는 것이 증명되었다. Nodal은 타입 I 및 타입 II 수용체 모두와 SMAD 단백질로 알려진 세포내 작동체(effectors)를 통하여 신호생성

을 하는 것으로 보인다. ActRIIA 및 ActRIIB는 nodal의 타입 II 수용체로 기능을 한다는 사상은 최근 연구에 의해 뒷받침된다(Sakuma et al., Genes Cells. 2002, 7:401-12). Nodal 리간드들은 Smad2를 인산화시키는 액티빈 타입 I 및 타입 II 수용체를 활성화시키는 이들의 공-인자들 (가령, cripto)과 상호작용한다고 제안되었다. Nodal 단백질은 중배엽 형성, 전방 패턴화 및 좌우 축 사양을 포함하여 초기 척추 배아에 중요한 여러 가지 사건에 연루되어 있다. 실험적 증거에 의하면, Nodal 신호생성은 이전에 액티빈 및 TGF-베타에 특이적으로 반응하는 것으로 보이는 루시페라제(luciferase) 리포터인 pAR3-Lux를 활성화시킨다는 사실이 입증되었다.

그러나, Nodal은 뼈 형성 단백질에 특이적으로 반응하는 리포터인, pTlx2-Lux는 유도할 수 없다. 최근 결과는 Nodal 신호생성은 액티빈-베타 경로 Smad2와 Smad3에 의해 중재된다는 직접적인 생화학적 증거를 제공한다. 추가 증거에서 나타낸 바와 같이, 세포의 cripto 단백질은 Nodal 신호생성에 필요하며, 이는 액티빈 또는 TGF-베타 신호생성과 구별된다.

[0079] 성장 및 분화 인자-8 (GDF8)은 또한 미오스타틴으로 알려져 있다. GDF8은 골격근량의 음성 조절인자다. GDF8은 골발생중인 그리고 성인 골격근에서 상당히 발현된다. 유전자삽입 마우스에서 GDF8 null 돌연변이는 골격근의 눈에 띄는 비대 및다형성을 특징으로 한다(McPherron et al., Nature, 1997, 387:83-90). 소에서 GDF8의 자연 발생 돌연변이에서 골격근량의 비슷한 증가가 있고 (Ashmore et al., 1974, Growth, 38:501-507; Swatland and Kieffer, J. Anim. Sci., 1994, 38:752-757; McPherron and Lee, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94:12457-12461; 그리고 Kambadur et al., Genome Res., 1997, 7:910-915), 그리고 인간에서 현저하게 나타난다(Schuelke et al., N Engl J Med 2004;350:2682-8). 연구에 따르면, 사람의 HIV 감염과 관련된 근육 소모는 GDF8 단백질 발현 증가를 수반한다(Gonzalez-Cadavid et al., PNAS, 1998, 95:14938-43). 또한, GDF8은 근육 특이적 효소 (예: 크레아틴 키나제)의 생산을 조절하고, 근섬유 세포 증식을 조절할 수 있다 (WO 00/43781). GDF8 프로펩티드(propeptide)는 성숙한 GDF8 도메인 이량체에 비공유 결합하여, 그 생물학적 활성을 불활성화시킬 수 있다. (Miyazono et al. (1988) J. Biol. Chem., 263: 6407-6415; Wakefield et al. (1988) J. Biol. Chem., 263: 7646-7654; 그리고 Brown et al. (1990) Growth Factors, 3: 35-43). GDF8 또는 구조적으로 관련된 단백질에 결합하고, 이들의 생물학적 활성을 억제시키는 다른 단백질은 폴리스테틴, 그리고 잠재적으로, 폴리스테틴-관련된 단백질을 포함한다(Gamer et al. (1999) Dev. Biol., 208: 222-232).

[0080] 또한 MP11로 알려진, 성장 및 분화 인자-11 (GDF11)은 또한 분비된 단백질이다 (McPherron et al., 1999, Nat. Genet. 22: 260-264). GDF11은 마우스 발생 동안 꼬리싹(tail bud), 팔다리싹(limb bud), 상악 및 하악 아치, 그리고 후근 신경절에서 발현되는 분비 단백질이다(Nakashima et al., 1999, Mech. Dev. 80: 185-189). GDF11은 중배엽 및 신경 조직 모두에서 패턴화에 독특한 역할을 한다(Gamer et al., 1999, Dev Biol., 208:222-32). GDF11은 병아리 날개 발달에있어서 연골 형성 및 근형성의 음성 조절자인 것으로 나타났다(Gamer et al., 2001, Dev Biol. 229:407-20). 근육에서 GDF11의 발현은 GDF8과 유사한 방식으로 근육 성장을 조절하는 역할을 암시한다. 또한, 뇌에서 GDF11의 발현은 GDF11이 또한 신경계의 기능과 관련된 활성을 가질 수 있음을 시사한다. 흥미로운 것은, GDF11은 후각 상피의 신경 발생을 억제하는 것으로 밝혀졌다(Wu et al., 2003, Neuron. 37:197-207). 따라서, GDF11은 근육 질환 및 신경 퇴행성 질환(가령, 근위축성 측색 경화증)과 같은 질병의 치료에서 시험관내 및 생체내 적용될 수 있다.

[0081] 골형성 단백질-1 (OP-1)로도 불리는 뼈 형태생성 단백질(BMP7)은 연골 및 뼈 형성을 유도하는 것으로 잘 알려져 있다. 또한, BMP7은 다양한 생리학적 과정을 조절한다. 예를 들면, BMP7은 상피 골 형성의 현상을 담당하는 골 유도 인자일 수 있다. BMP7은 칼슘 조절과 뼈 항상성(homeostasis)에 역할을 한다는 것을 발견했다. 액티빈과 마찬가지로, BMP7은 타입 II 수용체, ActRIIA 및 IIB에 결합한다. 그러나, BMP7 및 액티빈은 이형화학적 수용체 복합체 안으로 별개의 타입 I 수용체들을 모집한다. 관찰된 주요 BMP7 타입 I 수용체는 ALK2이었고, 액티빈은 ALK4 (ActRIIB)에 배타적으로 결합하였다. BMP7 및 액티빈은 별개의 생물학적 반응을 유도하였고, 상이한 Smad 경로들을 활성화시켰다 (Macias-Silva et al., 1998, J Biol Chem. 273:25628-36).

[0082] 특정 양태에서, 본 발명은 ActRIIB 활성화와 관련된 임의의 공정에서, 일반적으로 ActRIIB 리간드 신호생성을 길항하기 위하여 특정 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)의 사용에 관계한다. 임의선택적으로, 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드는 ActRIIB 수용체의 하나 또는 그 이상의 리간드, 이를 테면 액티빈, Nodal, GDF8, 그리고 GDF11을 길항할 수 있고, 그리고 따라서 추가 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0083] 따라서, 본 발명은 비정상 활성의 ActRIIB 또는 ActRIIB 리간드와 연관된 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에서 ActRIIB 폴리펩티드의 사용을 고려한다. ActRIIB 또는 ActRIIB 리간드는 많은 중요한 생물학적 과정의 조절에 관여한다. 이러한 과정에서 주요 기능으로 인해 치료 개입의 바람직한 목표가 될 수 있다. 예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)는 인간 또는 동물의 장애 또는 상태를 치료하는 데 사

용될 수 있다. 이러한 장애 또는 상태의 예로는 2 형 당뇨병, 내당능 장애, 대사 증후군 (예 : 증후군 X) 및 외상 (예 : 화상 또는 질소 불균형)에 의해 유도되는 인슐린 내성과 같은 대사 장애; 지방 조직 장애 (예를 들어, 비만); 근육 및 영양 장애, 예컨대 근이영양증 (Duchenne 근이영양증 포함); 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 근육 위축; 장기 위축; 여립; 수근관 증후군; 울혈성 폐색성 폐 질환; 근육감소증, 악액질 (cachexia) 및 기타 근육 소모 증후군을 포함한다. 다른 예로는 골다공증, 특히 노인 및/또는 폐경 후 여성에서 골다공증; 글루코코르티코이드-유도된 골다공증; 골감소증; 골관절염; 및 골다공증-관련 골절을 포함한다. 또 다른 예로는 만성 글루코코르티코이드 치료, 조기 성선 기능 부전, 안드로겐 억제, 비타민 D 결핍, 이차 부갑상선기능항진증, 영양 결핍 및 신경성 식욕 부진으로 인한 뼈 질량 감소를 포함한다. 이러한 장애 및 상태는 아래 "예시적 치료적 용도"에서 논의된다.

[0084] 이 발명에서 사용된 용어는 일반적으로 본 개시 내용 및 각 용어가 사용되는 특정 상황에서 당해 분야의 통상적인 의미를 갖는다. 특정 용어는 발명의 구성 및 방법을 설명하고, 이를 작성하고 사용하는 방법에 대해 당업자에게 추가 지침을 제공하기 위해 아래 또는 다른 곳에서 논의된다. 어떤 용어의 사용의 범위나 의미는 그것이 사용되는 특정 상황에서 명백해질 것이다.

[0085] "약" 및 "대략적으로"는 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차를 의미한다. 전형적으로, 예시적인 오차도는 주어진 값 또는 값 범위의 20퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10 % 이내, 보다 바람직하게는 5 % 이내이다.

[0086] 대안으로, 그리고 특히 생물학적 계통에서, 용어 "약" 및 "대략적으로"는 주어진 값의 크기의 차수, 바람직하게는 5 배 이내, 보다 바람직하게는 2 배 이내의 값을 의미 할 수 있다. 본원에서 주어진 수치는 다르게 언급되지 않는 한, 대략적인 것이며, "약" 또는 "대략적으로"라는 용어는 명시적으로 언급되지 않은 경우, 유추될 수 있음을 의미한다.

[0087] 본 발명의 방법은 하나 이상의 돌연변이체 (서열 변이체)와 비-변형 (야생형) 서열을 포함하는 서열을 서로 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 비교는 전형적으로, 예를 들어, 당해 분야에 잘 공지된 서열 정렬 프로그램 및/또는 알고리즘 (예를 들어, BLAST, FASTA 및 MEGALIGN 그리고 다수)을 사용하여 중합체 서열의 정렬을 포함한다. 숙련된 당업자는 돌연변이가 잔기 삽입 또는 결실을 포함하는 그러한 정렬에서, 서열 정렬은 삽입되거나 결실된 잔기를 함유하지 않는 중합체 서열에서 "갭" (전형적으로-또는 "A"로 표시됨)을 도입할 수 있음을 인지할 것이다.

[0088] 모든 문법적 형태 및 단어 변이에서 "상동성(Homologous)"이란 동일한 유기체 중에서 슈퍼패밀리의 단백질을 포함하는 "공통적인 진화 기원"을 포함하는 두개 단백질간의 상관관계를 지칭하거나, 뿐만 아니라 상이한 유기체 종의 상동성 단백질을 지칭한다. 이러한 단백질 (및 이의 인코딩 핵산)은 서열 상동성을 갖고, 동일성 (%) 또는 특정 잔기 또는 모티프 및 보존된 위치의 존재 여부와 관계없이, 서열 유사성에 의해 반영되는 바와 같은 서열 상동성을 갖는다.

[0089] 용어 "서열 유사성(sequence similarity)"은 모든 문법적 형태에서 일반적인 진화론적 기원을 공유하거나 공유하지 않을 수 있는 핵산 또는 아미노산 서열 간의 동일성 또는 일치 정도를 의미한다.

[0090] 그러나, 일반적인 용도 및 당해 출원에서, "상동성"이라는 용어는 "매우"와 같은 부사로 수식될 때 서열 유사성을 지칭할 수 있고, 일반적인 진화적 기원과 관련 될 수도 있고 또는 그렇지 않을 수 도 있다.

[0091] "항진하다(agonize)"는 모든 문법적 형태로 단백질 및/또는 유전자를 활성화 (예 : 단백질의 유전자 발현을 활성화 또는 증폭하거나 비활성 단백질을 활성화 상태로 유도함으로써)하거나 단백질 및 단백질을 증가시키는 과정을 의미한다.

[0092] "길항하다(antagonize)"는 모든 문법적 형태로 단백질 및/또는 유전자를 억제(예 : 단백질의 유전자 발현을 억제 또는 감소시키거나 활성 단백질을 비활성화 상태로 유도함으로써)하거나 단백질 및 단백질을 감소시키는 과정을 의미한다.

[0093] 명세서 및 청구 범위에 걸쳐 수치와 관련하여 사용되는 용어 "약(about)" 및 "대략적으로(approximately)"이란 당업자에게 친숙하고 수용가능한 정확도의 구간을 나타낸다. 일반적으로 이러한 정확도 간격은 $\pm 10\%$ 이며, 대안으로, 그리고 특히 생물학적 계통에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 크기의 차수, 바람직하게는 ≤ 5 배, 보다 바람직하게는 ≤ 2 배 이내의 값을 의미 할 수 있다.

[0094] 여기에 개시된 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다.

- [0095] 용어 "a" 및 "an"은 용어가 사용된 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형을 포함한다. 용어 "하나 또는 이상의" 및 "최소 하나의"는 물론 호환할 수 있는 용어로 "하나"(또는 "하나")라는 용어를 사용할 수 있다. 더욱이, 본 명세서에서 사용된 "및/또는"이란 둘 또는 그 이상의 특정 특징 또는 구성 요소의 각각의 구체적인 설명으로서 취해질 것이다. 따라서, 구절에서 사용된 용어 "및/또는", 이를 테면 "A 및/또는 B"는 "A와 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)을 포함한다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 문구에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 측면을 포함하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0096] 2. ActRIIB 폴리펩티드
- [0097] 특정 양태에서, 본 발명은 ActRIIB 변이체 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)에 관계한다. 임의선택적으로, 단편, 기능적 변이체 및 변형된 형태는 상응하는 야생형 ActRIIB 폴리펩티드와 유사하거나 또는 동일한 생물학적 활성을 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 ActRIIB 변이체는 ActRIIB 리간드 (가령, 액티빈 A, 액티빈 AB, 액티빈 B, Nodal, GDF8, GDF11 또는 BMP7)에 결합하고, 이의 기능을 억제할 수 있다. 임의선택적으로, ActRIIB 폴리펩티드는 뼈, 연골, 근육 또는 지방과 같은 조직의 성장을 조절한다. 예시적인 ActRIIB 폴리펩티드는 인간 ActRIIB 전구체 폴리펩티드 (서열 번호: 2), 그리고 가용성 인간 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 서열 번호: 1, 5, 6 및 12)를 포함한다.
- [0098] 본 명세서는 ActRIIB의 기능적으로 활성인 부분 및 변종을 확인한다. 본 출원인은 Hilden 등(Blood. 1994 Apr 15; 83 (8) : 2163-70)이 개시한 서열을 갖는 Fc 융합 단백질은 서열 번호: 2의 아미노산 64에 상응하는 위치에 알라닌을 갖고, 액티빈 및 GDF11에 대하여 상대적으로 낮은 친화도를 갖는다는 것을 확인하였다. 대조적으로, 위치 64에 아르기닌 (R64)을 갖는 동일한 Fc 융합 단백질은 액티빈과 GDF-11에 대하여 낮은 나노몰에서 높은 피코몰 범위의 친화력을 갖는다. 따라서, R64를 갖는 서열은 본 명세서에서 인간 ActRIIB의 야생형 기준 서열로 이용된다.
- [0099] Attisano et al. (Cell. 1992 Jan 10;68(1):97-108)는 ActRIIB의 세포외 도메인의 C-말단에서 프롤린 매듭의 결손은 액티빈에 대한 수용체의 친화력을 감소시킨다는 것을 보여 주었다. W02008097541에서 개시된 데이터에서 서열 번호: 2의 아미노산 20-119를 함유하는 ActRIIB-Fc 융합 단백질, "ActRIIB(20-119)-Fc"는 ActRIIB(20-134)-Fc와 비교하여 GDF11 및 액티빈에 감소된 결합을 가지며, 이는 프롤린 매듭 영역과 완벽한 막에 인접한 (juxtamembrane) 도메인을 포함한다. 그러나, ActRIIB(20-129)-Fc 단백질은 비록 프롤린 매듭 영역이 파괴되었지만, 야생형에 비교하여 유사하지만, 다소 감소된 활성을 유지한다. 따라서, 아미노산 134, 133, 132, 131, 130 및 129에서 종료되는 ActRIIB 세포외 도메인은 모두 활성인 것으로 예상되지만, 134 또는 133에서 종료되는 구조체는 대부분 활성일 것이다. 유사하게, 잔기 129-134중 임의의 위치에서 돌연변이는 큰 폭으로 리간드 결합 친화력을 변경시키지 않을 것으로 예상된다. 이를 뒷받침하는 것으로, P129 및 P130의 돌연변이는 실질적으로 리간드 결합을 감소시키지 않는다. 따라서, ActRIIB-Fc 융합 단백질은 아미노산 109 (최종 시스테인)와 같이 빨리 종료될 수 있지만, 그러나, 109와 119에서, 또는 그 사이에서 종료되는 형태는 감소된 리간드 결합을 갖는 것으로 예상된다. 아미노산 119는 잘 보존되지 않고, 따라서 용이하게 변경 또는 절두된다. 128 또는 그 이후에 끝나는 형태는 리간드 결합 활성을 유지한다. 119 또는 127에서 또는 이들 사이에서 끝나는 양식은 중간수준의 결합 기능을 갖는다. 이들중 임의의 것은 임상 또는 실험 환경에 따라 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0100] ActRIIB의 N-말단에서, 아미노산 29 또는 그 전에 시작하는 단백질은 리간드 결합 활성을 보유하는 것으로 예상된다. 아미노산 29는 초기 시스테인을 나타낸다. 위치 24에서 알라닌-에서-아스파라긴으로의 돌연변이는 리간드 결합에 실질적인 영향없이 N-연계된 당화 서열을 도입한다. 이로써 신호 절단(cleavage) 펩티드와 아미노산 20-29에 상응하는 시스테인 교차(cross)-연계된 영역에서 돌연변이는 잘 용인된다는 것이 확인된다. 특히, 위치 20, 21, 22, 23 및 24에서 시작하는 구조체는 활성을 유지할 것이고, 위치 25, 26, 27, 28 및 29에서 시작하는 구조체 또한 활성을 유지할 것으로 예상된다. W02008097541의 데이터에서 22, 23, 24 또는 25에서 시작하는 구조체가 최고 활성을 갖게 될 것이라는 놀라는 것을 증명한다.
- [0101] 이와 함께, ActRIIB의 활성 부분은 서열 번호:2의 아미노산 29-109를 포함하며, 그리고 구조체들은 예를 들면, 아미노산 20-29에 상응하는 잔기에서 시작하고, 아미노산 109-134에 상응하는 위치에서 종료될 수 있다. 다른 예들은 위치 20-29 또는 21-29에서 시작하고, 119-134, 119-133 또는 129-134, 129-133의 위치에서 종료되는 구조체들을 포함한다. 다른 예들은 20-24 (또는 21-24, 또는 22-25)의 위치에서 시작하고, 109-134 (또는 109-133), 119-134 (또는 119-133) 또는 129-134 (또는 129-133)의 위치에서 종료되는 구조체들을 포함한다. 이 범위 안에 변이체들, 특히, 서열 번호: 4의 대응하는 부분에 최소한 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일성을

갖는 변이체들이 특히 고려된다.

[0102] 본 명세서는 도 2에서 나타낸 것과 같이, 복합(composite) ActRIIB의 분석 결과를 포함하는데, 상기 리간드 결합 포켓은 잔기 Y31, N33, N35, L38 내지 T41, E47, E50, Q53 내지 K55, L57, H58, Y60, S62, K74, W78 내지 N83, Y85, R87, A92, 및 E94 내지 F101에 의해 부분적으로 한정됨을 나타낸다. 이들 위치에서, 비록 K74A 돌연변이는 R40A, K55A, F82A 및 L79 위치의 돌연변이와 마찬가지로 잘 용인되지만, 보존 돌연변이가 용인될 것으로 예상된다. R40은 제노푸스(Xenopus)에서 K이며, 이 위치에서 염기성 아미노산이 용인됨을 나타낸다. Q53은 소의 ActRIIB에서 R이며, 제노푸스 ActRIIB에서 K이고, 따라서 R, K, Q, N 및 H를 포함하는 아미노산이 이 위치에서 용인될 것이다. 따라서, 활성 ActRIIB 변이체 단백질의 일반 형태는 아미노산 29-109를 포함하지만, 그러나 임의선택적으로 20-24 또는 22-25의 범위 위치에서 시작하고, 129-134의 범위 위치에서 종료되며, 그리고 리간드 결합 포켓에서 단지 1, 2, 5, 10 또는 15개의 보존적 아미노산 변화를 포함하며, 그리고 리간드 결합 포켓의 위치 40, 53, 55, 74, 79 및/또는 82에서 0, 1 또는 그 이상의 비-보존적 변경(alterations)을 포함하는 것이다. 이러한 단백질은 서열 번호: 2의 아미노산 29-109의 서열과 80 %, 90 %, 95 % 또는 99% 이상의 서열 동일성을 보유할 수 있다. 가변성이 특히 잘 용인될 수 있는 결합 포켓 외부의 위치는 세포외 도메인의 아미노 및 카르복시 말단 (상기 언급 한 바와 같음), 그리고 위치 42-46 및 65-73을 함한다. 위치 65에서 아스파라긴에서-알라닌으로의 변경(N65A)은 A64 배경에서 리간드 결합을 실질적으로 개선시키고, 따라서 R64 배경에서 리간드 결합에 유해한 효과를 가지지 않는 것으로 예상된다. 이 변화는 아마도 A64 배경에서 N65의 당화를 제거하여, 이 영역에서의 중요한 변화가 용인될 수 있음을 보여준다. R64A 변화가 잘 용인되지는 않지만, R64K는 잘 용인되고, 따라서 H와 같은 또 다른 염기성 잔기는 64 번 위치에서 용인될 수 있다.

[0103] ActRIIB는 거의 모든 동물간에 잘-보존되며, 세포외 도메인의 큰 스트레칭(stretches)은 완벽하게 보존된다. 도 3 참고 ActRIIB에 결합하는 많은 리간드들이 매우 보존되어 있다. 따라서, 다양한 척추 동물로부터의 ActRIIB 서열의 비교는 잔류 물에 대한 통찰력을 제공한다. 따라서, 활성을 가진 인간 ActRIIB 변이체 폴리펩티드는 다른 척추 동물 ActRIIB의 서열의 상응하는 위치에 하나 또는 그 이상의 아미노산을 포함할 수 있거나, 또는 인간 또는 다른 척추 동물 서열에서와 유사한 잔기를 포함할 수 있다. 다음 실시예들은 활성 ActRIIB 변이체를 정의하는 접근법을 설명한다. L46은 제노푸스 ActRIIB에서 발린이며, 따라서 이 위치는 변경될 수 있고, 임의선택적으로 또다른 소수성 잔기, 이를 테면 V, I 또는 F로 변경될 수 있거나, 또는 비-극성 잔기, 이를 테면 A로 변경될 수 있다. E52는 제노푸스에서 K이며, 이것은 이 부위가 다양한 광범위한 변화, 가령, 극성 잔기, 이를 테면 E, D, K, R, H, S, T, P, G, Y 그리고 아마도 A를 포함하는 변화를 용인할 것임을 나타낸다. T93은 제노푸스에서 K이며, 이것은 이 위치에서 다양한 구조적 변이를 용인하는데, 극성 잔기, 이를 테면 S, K, R, E, D, H, G, P, G 및 Y를 선호함을 나타낸다. F108은 제노푸스에서 Y이며, 따라서 Y 또는 다른 소수성 기, 이를 테면 I, V 또는 L이 용인되어야 함을 나타낸다. E111은 제노푸스에서 K이며, 이것은 이 위치에서 D, R, K 및 H, 뿐만 아니라 Q와 N을 포함하는 하전된 잔기가 용인될 수 있음을 나타낸다. R112는 제노푸스에서 K이며, 이것은 이 위치에서 R 및 H를 포함하는 염기성 잔기가 용인됨을 나타낸다. 위치 119의 A는 상대적으로 덜 보존되며, 설 치류에서는 P이고, 제노푸스에서는 V이며, 따라서 이 위치는 기본적으로 임의의 아미노산이 용인되어야 함을 나타낸다.

[0104] WO2008097541에서 개시된 데이터는 추가적인 N-연계된 당화 부위 (N-X-S/T)의 추가로 상기 ActRIIB(R64)-Fc 형태와 비교하여, ActRIIB-Fc 융합 단백질의 활성에 영향을 미치지 않는다는 것을 입증한다. 다른 NX (T/S) 서열은 42-44 (NQS) 및 65-67 (NSS)에서 발견되지만, 후자는 64 위치에서 R로 효율적으로 당화되지 않을 수 있다. N-X-S/T 서열은 일반적으로 도 2에 정의된 리간드 결합 포켓 외부의 위치에 도입될 수 있다. 비-내인성 N-X-S/T 서열의 도입에 특히 적합한 부위는 아미노산 20-29, 20-24, 22-25, 109-134, 120-134 또는 129-134를 포함한다. N-X-S/T 서열은 또한 ActRIIB 서열과 Fc 또는 다른 융합 성분 사이의 링커 내로 도입될 수 있다. 이러한 부위는 기존 S 또는 T에 대하여 올바른 위치에 N을 도입하거나, 또는 기존 N에 대응하는 위치에 S 또는 T를 도입함으로써, 최소한의 노력으로 도입될 수 있다. 따라서, 따라서, N-연계된 당화 부위를 생성시키는 바람직한 변경은 다음과 같다: A24N, R64N, S67N (N65A 변경과 복합 가능), E106N, R112N, G120N, E123N, P129N, A132N, R112S 및 R112T. 당화될 것으로 예측되는 임의의 S는 당화로 인한 보호 때문에, 면역원성 부위를 생성하지 않고 T로 변형될 수 있다. 마찬가지로, 당화될 것으로 예측되는 임의의 T는 S로 변형될 수 있다 따라서, 변경 S67T 및 S44T가 고려된다. 마찬가지로, A24N 변이체에서 S26T 변경이 이용될 수 있다. 따라서, ActRIIB 변이체는 하나 또는 그 이상의 추가적인, 비-내인성 N-연계된 당화 콘센수스 서열을 포함할 수 있다.

[0105] 위치 L79는 액티빈-미오스테인 (GDF-11) 변경된 결합 성질을 부여하기 위해 변경될 수 있다. L79A 또는 L79P는 GDF-11 결합을 액티빈 결합보다 더 많이 감소시킨다. L79E 또는 L79D는 GDF-11 결합을 유지한다. 놀라운 것

은, 상기 L79E 및 L79D 변이체는 상당히 감소된 액티빈 결합을 보유한다. 생체 내 실험은 이러한 비-액티빈 수용체가 근육 질량을 증가시키는 중요한 능력을 보유하지만, 다른 조직에 대한 영향을 감소시키는 것을 나타낸다. 이들 데이터는 액티빈에 대한 영향이 감소된 폴리펩티드를 수득하기 위한 바람직함 및 실현 가능성을 입증한다.

[0106] 설명된 변형은 다양한 방식으로 결합될 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에서 기술된 돌연변이 유발 프로그램의 결과는 ActRIIB에서 종종 보존에 유익한 아미노산 위치들이 있음을 나타낸다. 이들은 위치 64 (염기성 아미노산), 위치 80 (산성 또는 소수성 아미노산), 위치 78 (소수성, 특히 트립토판), 위치 37 (산성, 특히 아스파르트산 또는 글루탐산), 위치 56 (염기성 아미노산), 위치 60 (소수성 아미노산, 특히 페닐알라닌 또는 티로신)을 포함한다. 따라서, 본 명세서에서 기술된 각 변이체에서, 본 명세서는 보존될 수 있는 아미노산 틀(framework)을 제공한다. 보존되는 것이 바람직할 수 있는 기타 위치는 다음과 같다: 위치 52 (산성 아미노산), 위치 55 (염기성 아미노산), 위치 81 (산성), 98 (극성 또는 하전된, 특히 E, D, R 또는 K).

[0107] 특정 구체예들에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드의 단리된 단편은 ActRIIB 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 (가령, 서열 번호: 3 및 4)의 상응하는 단편으로부터 재조합적으로 생산된 폴리펩티드를 스크리닝함으로써 수득할 수 있다. 또한, 단편은 통상의 Merrifield 고체상 f-Moc 또는 t-Boc 화학과 같은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 단편은 (재조합 또는 화학 합성에 의해) 생성될 수 있고, 예를 들어, ActRIIB 단백질 또는 ActRIIB 리간드의 길항제 (억제제) 또는 항진제 (활성화제)로서 기능할 수 있는 펩티드 단편을 동정하기 위해 시험될 수 있다.

[0108] 특정 구체예들에서, ActRIIB 폴리펩티드의 기능적 변이체는 서열 번호: 1, 2 및 53에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 75 % 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 특정 경우, 기능적 변이체는 서열 번호: 1, 2 및 53으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 % 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0109] 특정 구체예들에서, 본 발명은 치료 효과 또는 안정성을 강화시킬 목적으로(가령, 생체의 반감기 및/또는 단백질 분해에 대한 저항성), ActRIIB 폴리펩티드의 구조를 변경시켜 기능적 변이체의 제조를 고려한다. 변형된 ActRIIB 폴리펩티드는 또한 예를 들어, 아미노산 치환, 결실 또는 첨가에 의해 생산될 수 있다. 예를 들면, 류신을 이소류신 또는 발린으로 치환, 아스파르트산을 글루탐산염으로 치환, 트레오닌을 세린으로 치환, 또는 아미노산을 구조적으로 관련된 아미노산 (가령, 보존 돌연변이)으로 단리된 치환은 생성 분자의 생물학적 활성에 주요한 영향을 주지 않을 것으로 합리적으로 예측할 수 있다. 보존 치환은 아미노산 측쇄가 관련된 아미노산 패밀리 안에서 일어나는 것이다. 본 명세서의 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열의 변화로 기능적 동소체가 생성되는지의 여부는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드가 이의 야생형 ActRIIB 폴리펩티드와 유사한 방식으로 세포 안에서 반응을 만드는 능력, 또는 하나 또는 그 이상의 리간드, 예를 들면, 액티빈, GDF11, 또는 GDF8에 야생형과 유사한 방식으로 결합하는 능력을 평가함으로써 용이하게 결정될 수 있다.

[0110] 특정 특이적 구체예들에서, 본 발명은 ActRIIB 폴리펩티드의 세포외 도메인 (리간드-결합 도메인으로도 지칭됨)에서 돌연변이를 만들어, 상기 변이체 (또는 돌연변이체) ActRIIB 폴리펩티드가 변경된 리간드-결합 활성 (가령, 결합 친화력 또는 결합 선택성)을 갖도록 하는 것을 고려한다. 특정 경우에, 이러한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 특이적 리간드에 대하여 변경된(상승된 또는 감소된) 결합 친화력을 보유한다. 다른 경우에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 이들 리간드에 대하여 변경된 결합 선택성을 갖는다.

[0111] 특정 구체예들에서, 본 발명은 상기 폴리펩티드의 당화를 변경시키기 위하여, 상기 ActRIIB 폴리펩티드의 특이적 돌연변이를 고려한다. ActRIIB 폴리펩티드에서 예시적인 당화 부위는 도 6에 기술된다. 이러한 돌연변이는 하나 또는 그 이상의 당화 부위, 이를 테면 O-연계된 또는 N-연계된 당화 부위를 도입 또는 제거하도록 선택될 수 있다. 아스파라긴-연계된 당화 인지 부위는 일반적으로 적절한 세포의 당화 효소에 의해 특이적으로 인지되는 삼펩티드 서열, 아스파라긴-X-트레오닌 (여기에서 "X"는 임의의 아미노산임)이다. 이러한 변형은 하나 또는 그 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 상기 야생형 ActRIIB 폴리펩티드(O-연계된 당화 부위의 경우)에 추가 또는 치환시켜 만들 수도 있다. 당화 인지 부위의 제1 또는 제3 아미노산 위치중 하나 또는 둘 모두에서 다양한 아미노산 치환 또는 결손 (및/또는 제 2 위치에서 아미노산 결손)으로 변형된 삼펩티드 서열에서 비-당화가 초래된다. ActRIIB 폴리펩티드의 탄소화물 모이어티의 수를 증가시키는 다른 수단은 상기 단백질에 화학 또는 효소적으로 글리코시드를 결합시키는 것이다. 이용되는 결합 방식에 따라, 이들 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘; (b) 자유 카르복실기; (c) 자유 술폰히드릴기, 이를 테면 시스테인의 기; (d) 자유 히드록실기, 이를 테면 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린; (e) 방향족 잔기, 이를 테면 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토판의

기; 또는 (f) 글루타민의 아미드 기에 부착될 수 있다. 이 방법은 1987년 9월 11일자로 공개된 WO 87/05330, 그리고 Aplin and Wriston (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306에서 기술되며, 이들은 본 명세서에 참고자료에 편입된다. ActRIIB 폴리펩티드 상에 있는 하나 또는 그 이상의 탄수화물 모이어티는 화학적 및/또는 효소적으로 제거될 수 있다. 화학적 탈당화는 예를 들면, 트리플루오로메탄설폰산 또는 이에 등가의 화합물에 대한 ActRIIB 폴리펩티드의 노출을 필요할 수 있다. 이 처리는 아미노산 서열을 손상시키지 않으면서, 연계당 (N-아세틸 글루코사민 또는 N-아세틸 갈락토사민)을 제외한 대부분 또는 모든 당을 절단하게 된다. 화학적 탈당화는 다음에 추가로 기술된다: Hakimuddin et al. (1987) Arch. Biochem. Biophys. 259:52 및 Edge et al. (1981) Anal. Biochem. 118:131. ActRIIB 폴리펩티드상의 탄수화물 모이어티의 효소 절단은 Thotakura et al. (1987) Meth. Enzymol. 138:350에서 설명된 바와 같이, 다양한 엔도-및 엑소-글리코시다제의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 포유류, 효모, 곤충 및 식물 세포는 모두 펩티드의 아미노산 서열에 의해 영향을 받을 수 있는 상이한 당화 패턴을 도입시킬 수 있기 때문에 ActRIIB 폴리펩티드의 서열은 이용되는 발현계 유형에 따라 적절하게 조정될 수 있다. 일반적으로, ActRIIB 폴리펩티드는 적절한 당화를 제공하는 포유류 세포계, 이를테면 HEK293 또는 CHO 세포계에서 발현될 수 있지만, 다른 포유류 발현 세포계 또한 마찬가지로 유용할 것으로 예상된다.

[0112] 본의 개시는 변이체, 선택적으로 절두 변이체를 포함하는 ActRIIB 폴리펩티드의 복합 변이체의 세트를 생성하는 방법을 추가로 고려하고; 복합 돌연변이체의 풀(pool)은 기능적 변이체 서열을 확인하는데 특히 유용하다. 이러한 복합 라이브러리들을 스크리닝하는 목적은 변경된 성질, 이를테면 변경된 약동학적 또는 변경된 리간드 결합을 갖는 ActRIIB 폴리펩티드들 변이체를 만들기 위함일 수도 있다. 다양한 스크리닝 분석이 여기에 제공되며, 이러한 분석을 이용하여 변이체들을 평가할 수 있다. 예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드 변이체는 ActRIIB 폴리펩티드에 결합하는 능력, ActRIIB 리간드가 ActRIIB 폴리펩티드에 결합을 방해하는 능력에 대하여 스크리닝될 수 있다.

[0113] ActRIIB 폴리펩티드 또는 이의 변이체의 활성은 세포-기반 또는 생체내 분석에서 또한 테스트될 수 있다. 예를 들면, 골아세포 또는 전구체에서 골 생산에 관련된 유전자의 발현에 있어서 ActRIIB 폴리펩티드 변이체의 효과가 평가될 수 있다. 이는 필요에 따라 하나 또는 그 이상의 재조합 ActRIIB 리간드 단백질 (가령, BMP7) 존재 하에 실행될 수 있고, 그리고 세포는 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 이의 변이체, 그리고 임의선택적으로, ActRIIB 리간드를 만들기 위하여 형질감염될 수 있다. 마찬가지로, ActRIIB 폴리펩티드는 마우스 또는 다른 동물에 투여되고, 그리고 하나 또는 그 이상의 뼈 특징, 이를테면 밀도 또는 체적이 평가될 수 있다. 뼈 골절의 치유율도 평가할 수 있다. 유사하게, 상기 활성 of ActRIIB 폴리펩티드 또는 이의 변이체의 활성은 근육 세포, 지방 세포 및 신경 세포에서 이들 세포의 성장에 대한 임의의 효과, 예를 들어 하기 기재된 분석에 의해 시험될 수 있다. 이러한 검정은 당업계에 잘 알려져 있고, 통상적이다. SMAD-반응성 리포터 유전자를 이러한 세포계에서 이용하여 하류 신호생성에 대한 효과를 모니터할 수 있다.

[0114] 복합적으로-유도된 변이체는 자연 발생적 ActRIIB 폴리펩티드에 비교하여 선택적 능력을 보유하도록 만들어질 수 있다. 이러한 변이체 단백질은 재조합 DNA 구조체로부터 발현될 때, 유전자 요법 프로토콜에 이용될 수 있다. 마찬가지로, 돌연변이유발은 대응하는 야생형 ActRIIB 폴리펩티드와 상당히 상이한 세포내 반감기를 갖는 변이체를 만들 수 있다. 예를 들면, 변경된 단백질은 고유 ActRIIB 폴리펩티드의 파괴 또는 그렇지 않으면 불활성화를 초래하는 단백질분해 또는 다른 과정에 더 안정적이거나 덜 안정적이 될 수 있다. 이러한 변이체 및 이들을 코딩하는 유전자는 ActRIIB 폴리펩티드의 반감기를 조절함으로써 ActRIIB 폴리펩티드 복합체 수준을 변경 시키는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 짧은 반감기는 더욱 일시적인 생물학적 효과를 일으킬 수 있고, 유도성 발현 시스템의 일부는 세포 안에 재조합 ActRIIB 폴리펩티드 수준을 더 엄밀하게 조절할 수 있다.

[0115] 특정 구체예들에서, 상기 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드는 ActRIIB 폴리펩티드 내에 자연적으로 존재하는 것에 더하여 번역후 변형을 더욱 포함할 수 있다. 이러한 변형은 아세틸화, 카르복실화, 당화, 인산화, 지질화 및 아실화를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 그 결과 변형된 ActRIIB 폴리펩티드는 비-아미노산 원소, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 지질, 다당류 또는 단당류 및 인산염을 포함할 수 있다. ActRIIB 폴리펩티드의 기능에 대하여 본 명세서에 기재된 바와 같이 다른 ActRIIB 폴리펩티드 변이체에서 이러한 비-아미노산 요소들의 효과를 테스트할 수 있다. ActRIIB 폴리펩티드가 초기 형태의 ActRIIB 폴리펩티드를 절단함으로써 세포에서 생산되는 경우, 해독 후 가공은 또한 단백질의 정확한 폴딩 및/또는 기능에 중요할 수 있다. 상이한 세포들 (가령, CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, NIH-3T3 또는 HEK293)은 이러한 해독후 활성에 대하여 특이적 세포 기전 및 특징들을 보유하고, 그리고 ActRIIB 폴리펩티드의 정확한 변형 및 프로세싱을 확보하도록 선택될 수 있다.

[0116] 특정 양태에서, 상기 ActRIIB 폴리펩티드의 기능적 변이체 또는 변형된 형태는 상기 ActRIIB 폴리펩티드의 적

어도 일부분을 포함하는 융합 단백질 및 하나 또는 그 이상의 융합 도메인을 포함한다. 이러한 융합 도메인의 잘 알려진 예로는 폴리히스티딘, Glu-Glu, 글루타티온 S-전달효소 (GST), 티오레독신, 단백질 A, 단백질 G, 면역글로불린 중쇄 불변 영역 (가령, Fc), 말토즈 결합 단백질 (MBP), 또는 인간 혈청 알부민을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 융합 도메인은 원하는 특성을 부여하도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 융합 도메인은 친화력 크로마토그래피에 의한 융합 단백질의 단리에 특히 유용하다. 친화력 정제를 목적으로, 친화력 크로마토그래피를 위한 관련 매트릭스, 이를 테면 글루타티온-, 아밀라제-, 및 니켈-또는 코발트-접합된 수지가 이용된다. 이러한 매트릭스중 많은 것들이 '키트' 형태로 이용가능한데, 이를 테면 Pharmacia GST 정제 시스템 및 (HIS₆) 융합 짝과 함께 유용한 QIAexpressTM 시스템(Qiagen)이 있다. 또다른 예로써, ActRIIB 폴리펩티드들의 탐지를 용이하게 하기 위하여 융합 도메인이 선택될 수 있다. 이러한 탐지 도메인의 예로는 다양한 형광 단백질 (가령, GFP) 뿐만 아니라 "에피토프 태그"를 포함하는데, 특이적 항체가 이용가능한 짧은 펩티드 서열이 일반적이다. 특정 단클론 항체에 용이하게 이용되는 잘 공지된 에피토프 태그는 FLAG, 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (HA), 및 c-myc 태그를 포함한다. 일부 경우에서 융합 도메인은 프로테아제 절단 부위, 이를 테면 인자(factor) Xa 또는 트롬빈에 대한 절단부위를 가지고, 이에 의해 관련 프로테아제가 이 융합 단백질을 부분적으로 절단하고, 이로 인하여 이로부터 재조합 단백질이 유리된다. 유리된 단백질은 후속 크로마토그래피 분리에 의해 융합 단백질로부터 단리될 수 있다. 특정 바람직한 구체예에서, ActRIIB 폴리펩티드는 생체 내에서 ActRIIB 폴리펩티드를 안정화시키는 도메인 ("안정화제" 도메인)과 융합된다. 안정화"란 파괴의 감소, 신장의 제거 감소 또는 다른 약동학 효과 때문인지 여부와 관계없이, 혈청 반감기를 증가시키는 모든 것을 의미한다. 면역글로불린의 Fc 부분과의 융합은 광범위한 단백질에 바람직한 약물 동력학적 특성을 부여하는 것으로 알려져 있다. 마찬가지로, 인간 혈청 알부민과의 융합은 바람직한 성질을 부여 할 수 있다. 선택될 수 있는 다른 유형의 융합 도메인은 다량체화 도메인(예 : 이합체화, 사량체화 등), 기능화 도메인 (근육 성장의 추가 자극과 같은 부가적인 생물학적 기능을 부여하는)을 포함한다.

[0117]

특정 양태에서 본 명세서에서 기술된 폴리펩티드는 동중체(homomeric) 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 형태일 수 있는데, 이는 단백질 복합체 내의 각각의 융합 폴리펩티드 사슬이 복합체 내의 임의의 다른 사슬과 동일한 ActRIIB 변이체를 포함한다는 것을 의미한다. 특정 양태에서, 본 명세서에서 기술된 폴리펩티드는 적어도 하나의 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드 또는 상기 제 1 ActRIIB 변이체와 상이한 적어도 하나의 변이체와 공유적으로 또는 비-공유적으로 연합된 적어도 하나의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이중다량체를 형성할 수 있다. 특정 양태에서, 본 명세서에서 기술된 폴리펩티드는 적어도 하나의 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 세린/트레오닌 키나제 수용체 폴리펩티드 (가령, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 그리고 ALK7 폴리펩티드)-이들의 단편 및 변이체를 포함하여-와 공유적으로 또는 비-공유적으로 적어도 하나의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이중다량체를 형성할 수 있다. 특정 양태에서, 본 명세서에서 기술된 폴리펩티드는 적어도 하나의 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 세린/트레오닌 키나제 수용체 폴리펩티드 (가령, ActRIIA, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII)-이들의 단편 및 변이체를 포함하여-와 공유적으로 또는 비-공유적으로 적어도 하나의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이중다량체를 형성할 수 있다. 바람직하게는 본 명세서의 폴리펩티드들은 이형이량체를 형성하지만, 더욱 고차의 이형이량체들, 이를 테면, 이형삼량체, 이형사량체, 및 추가 올리고머 구조를 포함하나, 이에 한정되지 않은 것들이 포함된다. 일부 구체예들에서, 변이체 본 명세서의 ActRIIB 폴리펩티드는 적어도 하나의 다량체화 도메인을 포함한다. 본 명세서에서 공개된 바와 같이, 용어 "다량체화 도메인 (multimerization domain)"은 최소한 제 1 폴리펩티드와 최소한 제 2 폴리펩티드 사이에 공유 또는 비-공유 상호작용을 촉진시키는 아미노산 또는 아미노산 서열을 지칭한다. 변이체 ActRIIB 폴리펩티드들은 다량체화 도메인에 공유적 또는 비-공유적으로 결합될 수 있다. 바람직하게는, 이형다량체 형성 (가령, 이형이량체 형성)을 촉진시키고, 임의선택적으로 동형다량체 형성 (가령, 동형이량체 형성)을 방해 또는 그렇지 않으면 이의 형성을 선호하지 않고, 이로 인하여 원하는 이형다량체가 증가되도록 하기 위하여, 다량체화 도메인은 제 1 폴리펩티드 (가령, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드)와 제 2 폴리펩티드 (가령, 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드 또는 상기 제 1 폴리펩티드에 존재하는 것과는 상이한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드)간의 상호작용을 촉진시킨다(가령, 도 1 참고).

[0118]

특정 구체예들에서, 본 명세서는 적어도 하나의 ALK1-Fc 융합 단백질 및 적어도 하나의 ActRIIB-Fc 융합 단백질을 포함하는 이중다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, ALK1-Fc:ActRIIB-Fc 이중다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들에 결합한다. 일부 구체예들에서, ALK1-Fc:ActRIIB-Fc 이중다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, ALK1-Fc:ActRIIB-Fc 이중다량체는 이중이량체이다.

이량체이다.

[0127] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 적어도 하나의 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 적어도 하나의 TGFBR1I-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:TGFBR1I-Fc 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들에 결합한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:TGFBR1I-Fc 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:TGFBR1I-Fc 이종다량체는 이종이량체이다.

[0128] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 적어도 하나의 ActRIIB-Fc 융합 단백질 및 적어도 하나의 MISRII-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:MISRII-Fc 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들에 결합한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:MISRII-Fc 이종다량체는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드, 이를 테면 본 명세서에서 기술된 것들의 신호생성을 억제한다. 일부 구체예들에서, ActRIIB-Fc:MISRII-Fc 이종다량체는 이종이량체이다.

[0129] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK1-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 54의 아미노산 22-34중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 그리고 34)에서 시작하고, 서열 번호: 54의 아미노산 95-118중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 그리고 118)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK1 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 54의 아미노산 22-118에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK1 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 54의 아미노산 34-95에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK1 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK1-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 그리고 63중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK1 도메인을 포함한다.

[0130] 대표적인 ALK1-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 60)는 다음과 같다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPIVTCCTCE SPHCKGPTCR
51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHK GCGNLHRELK RGRPTFVNH YCCDSHLCNH
101 NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHK CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251 PQVCTLPFSR EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTHP
301 PVLDSGSGFF LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNNH YTQKSLSLSP
351 GK (서열 번호: 60)

```

[0131]

[0132] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다.

[0133] 성숙 ALK1-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 61)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

1  DEVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRCGN
51  LHRELGRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVS L VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
101 GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
151 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
201 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV
251 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
301 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 61)

```

[0134]

[0135]

일부 구체예들에서, 상기 ALK1-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 56)는 다음과 같다:

```

1  MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
51  GAWCTVVLVR EEGRHPQHR GCGNLHREL RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101 NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251 PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP
301 PVLDS DGSFF LYS DLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351 G (서열 번호: 56)

```

[0136]

[0137]

리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 ALK1-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 56의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0138]

ALK1-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 258)에 의해 인코딩된다:

[0139]

[0140]

[0141]

[0142]

[0143]

[0144]

[0145]

[0146]

[0147]

[0148]

[0149]

[0150]

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

[0155]

```

1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGACCCTGT GAAGCCGTCT CGGGGCCCCG
101 TGGTGACCTG CACGTGTGAG AGCCACATT GCAAGGGGCC TACCTGCCGG
151 GGGGCCTGGT GCACAGTAGT GCTGGTGGCG GAGGAGGGGA GGCACCCCA
201 GGAACATCGG GGCTGCGGGA ACTTGACAG GGAGCTCTGC AGGGGCCGCC
251 CCACCGAGTT CGTCAACCAC TACTGCTGCG ACAGCCACCT CTGCAACCAC
301 AACGTGTCCC TGGTGCTGGA GGCCACCAA CCTCCTTCGG AGCAGCCGGG
351 AACAGATGGC CAGCTGGCCA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCACCGT
401 GCCCAGCACC TGAACCTCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTCCCCCA
451 AAACCAAGG ACACCTCAT GATCTCCCGG ACCCTGAGG TCACATGCGT
501 GGTGGTGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA GTCAAGTTC AACTGGTACG
551 TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
601 TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTGAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
651 CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
701 CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCAAAG CCAAAGGCA GCCCCGAGAA
751 CCACAGGTGT ACACCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA
801 GGTCAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCAGC GACATCGCCG

```


[0156] 851 TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACGA CACCACGCCT
 [0157] 901 CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCG ACCTACCGT
 [0158] 951 GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
 [0159] 1001 ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG
 [0160] 1051 GGT (서열 번호: 258)

[0161] 성숙 ALK1-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 57)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.

1 DEVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRCGN
 51 LHRELGRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVS L VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
 101 GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 151 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 201 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV
 251 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ
 301 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG (서열 번호: 57)

[0163] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK2 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK2"는 임의의 종으로부터 그리고 돌연변이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK2 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-2 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK2에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK2 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0164] 용어 "ALK2 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK2 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0165] 인간 ALK2 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_001096.1)은 다음과 같다:

1 MVDGVMILPV LIMIALPSPS MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG
 51 QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC FQVYEQGKMT CKTPSPGQA VECCQGDWCN
 101 RNITAQLPTK GKSFPQTQNF HLEVGLIILS VVFAVCLLAC LLGVALRKFK
 151 RRNQERLNPR DVEYGTIEGL ITTNVGDSTL ADLLDHSCS GSGSGLPFLV
 201 QRTVARQITL LECVGKGRYG EVWRGSWQGE NVAVKIFSSR DEKSWFRETE
 251 LYNTVMLRHE NILGFASDM TSRHSSTQLW LITHYHEMGS LYDYLQLTTL
 301 DTVSCLRIVL SIASGLAHLH IEIFGTQGKP AIAHRDLKSK NILVKKNGQC
 351 CIADLGLAVM HSQSTNQLDV GNNPRVGTKR YMAPEVLDET IQVDCFDSYK
 401 RVDIWAFLV LWEVARRMVS NGIVEDYKPP FYDVVPNDPS FEDMRKVVCV
 451 DQQRPNIPNR WFSPTLTSL AKLMKECWYQ NPSARLTALR IKKTLTKIDN
 501 SLDKLKTDC (서열 번호: 64)

[0166] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 붉은 체로 표시된다.

[0168] 프로세스된 세포외 ALK2 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0169] MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLS INDGFHVYQKGC FQVYEQGKMT CKTPSPGQ AVECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPQTQNF HLE (서열 번호: 65)

[0170] 인간 ALK2 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 217에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001105.4의 뉴클레오타이드 431-1957에 상응한다. 세포외 ALK2 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호

호: 218과 같다.

[0171] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK2 폴리펩티드들 (가령, ALK2 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK2의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK4 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성화 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 64 또는 65서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 64 또는 65서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0172] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK2-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 64의 아미노산 22-34중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 및 35)에서 시작하고, 서열 번호: 64의 아미노산 95-118중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 및 123)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK2 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 64의 아미노산 35-99에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK2 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 64의 아미노산 21-123에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK2 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 및 73중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK2 도메인을 포함한다.

[0173] 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 단백질은 TPA 리더를 이용하며, 다음과 같다(서열 번호: 66):

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDKPK KVNPKLYMCV CEGLSGNGED
51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVV QKGCFOVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101 DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151 LFPPKPKDITL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG
251 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301 DTTTPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351 SLSPG (서열 번호: 66)

```

[0174]

[0175] 신호 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 다른 Fc 융합 폴리펩티드와 이종다량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 ALK1-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 66의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0176] ALK2-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 244)에 의해 인코딩된다:

```

[0177] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[0178] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCATGGAAGA TGAGAAGCCC AAGTCAACC
[0179] 101 CCAAACCTCA CATGTGTGTG TGTGAAGGTC TCTCCTGCGG TAATGAGGAC
[0180] 151 CACTGTGAAG GCCAGCAGTG CTTTCTCTCA CTGAGCATCA ACGATGGCTT

```

[0181]	201	CCACGTCTAC CAGAAAGGCT GCTTCCAGGT TTATGAGCAG GGAAAGATGA
[0182]	251	CCTGTAAGAC CCCGCCGTCC CCTGGCCAAG CTGTGGAGTG CTGCCAAGGG
[0183]	301	GACTGGTGTA ACAGGAACAT CACGGCCCAG CTGCCACTA AAGGAAAATC
[0184]	351	CTTCCCTGGA ACACAGAATT TCCACTTGGA GACCGGTGGT GGAAGTCACA
[0185]	401	CATGCCCACC GTGCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC
[0186]	451	CTCTTCCCC CAAAACCCAA GGACACCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA
[0187]	501	GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT
[0188]	551	TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG
[0189]	601	CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT
[0190]	651	CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA
[0191]	701	ACAAAGCCCT CCCAGCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG
[0192]	751	CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT
[0193]	801	GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA
[0194]	851	GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACACTAC
[0195]	901	GACACCACGC CTCCCGTGCT GGAATCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTATAG
[0196]	951	CGACCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT
[0197]	1001	GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC
[0198]	1051	TCCCTGTCTC CGGGT (서열 번호: 244)
[0199]	성숙 ALK2-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 67)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.	
[0200]	1	MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
[0201]	51	FQVYEQKMT CKTPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPQTQNF
[0202]	101	HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
[0203]	151	VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
[0204]	201	GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
[0206]	* 251	TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSGGSFF LYSDLTVDKS
[0207]	301	RWQQGNVFSK SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G (서열 번호: 67)
[0208]	비대칭 Fc 융합 단백질을 이용한 이형다량체 복합체들의 형성을 촉진시키는 또다른 방법에서, 상보적 소수성 상호작용과 추가적인 분자간 이황화결합을 도입하도록 Fc 도메인이 변경된다.	

[0209] 일부 구체예들에서, 상기 ALK2-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 70)는 다음과 같다:

1 MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDKFP KVNPKLYMCV CEGLSGCGNED
 51 HCEGQQQCFSS LSINDGFHVV QKGCQFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
 101 DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG
 251 QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 301 KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
 351 SLSPGK (서열 번호: 70)

[0210]

[0211] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK2-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 또한, Fc 도메인의 C-말단 라이신 잔기는 결실될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 70의 아미노산 서열이 제공된다.

[0212] 성숙 ALK2-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 71)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0213] 1 MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVVQKGC
 [0214] 51 FQVYEQGKMT CKTPPSGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPQTQNF
 [0215] 101 HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 [0216] 151 VSHEDPEVKF NWWVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 [0217] 201 GKEYCKKVSNA KALPAIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL
 [0218] 251 SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT PVLDSGGSFF LVSKLTVDKS
 [0219] 301 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK (서열 번호: 71)

[0220] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK2 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK2"는 임의의 종으로부터 그리고 돌연변이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK2 단백질을로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-2 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK2에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK2 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0221] 용어 "ALK2 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK2 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0222] 대표적인 인간 ALK2 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_001096.1)는 다음과 같다:

```

1  MVDGVMILPV LIMIALPSPS MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG
51  QQCFSSLSIN DGFHVVQKGC FQVYEQGKMT CKTPSPGQA VECCQGDWCN
101 RNITAQLPTK GKSFPQTQNF HLEVGLIILS VVFAVCLLAC LLGVALRKFK
151 RRNQERLNPR DVEYGTIEGL ITTNVGDSTL ADLLDHSCST GSGSGLPFLV
201 QRTVARQITL LECVGKGRYG EVWRGSWQGE NVAVKIFSSR DEKSWFRETE
251 LYNTVMLRHE NILGFIASDM TSRHSSTQLW LITHYHEMGS LYDYLQLTTL
301 DTVSCLRIVL SIASGLAHLH IEIFGTQGKP AIAHRDLKSK NILVKKNGQC
351 CIADLGLAVM HSQSTNQLDV GNNPRVGTKR YMAPEVLDET IQVDCFDSEY
401 RVDIWAFLV LWEEVARMVS NGIVEDYKPP FYDVVPNDPS FEDMRKVVCV
451 DQQRPNIPNR WFSPTLTSL AKLMKECWYQ NPSARLTALR IKKTLTKIDN
501 SLDKLKTDG (서열 번호: 64)

```

[0223]

[0224] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0225] 프로세스된 세포의 ALK2 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0226] MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLS INDGFHVVQK GCFQVYEQGKMT CKTPSPGQAVECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPQTQNFHL E (서열 번호: 65)

[0227] 인간 ALK2 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 217에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001105.4의 뉴클레오타이드 431-1957에 상응한다. 세포의 ALK2 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 218과 같다.

[0228] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK2 폴리펩티드들 (가령, ALK2 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK2의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK4 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 64 또는 65서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 64 또는 65서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK2 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0229] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK3 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK3"은 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK3 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-3 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK3에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK3 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0230] 용어 "ALK3 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK3 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0231] 인간 ALK3 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_004320.2)는 다음과 같다:

```

1  MPQLYIYIRL LGAYLFIISR VQGQNLDSML HGTGMKSDSD QKSENGVTL APEDTLPLFLK
61  CYCSGHCPCDD AINNTCITNG HCFATIEEDD QGETTLASGC MKYEGSDFQC KDSFKAQLRR
121  TIECCRTNLC NQYLQPTLPP VVIGPFFDGS IRWLVLILISM AVCIIAMIF SSCFCYKHYC
181  KSISSRRRYN RDLEQDEAFI PVGESLKDIL DQSQSSGSGS GLPLLQRTI AKQIQMVRQV
241  GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG
301  SWTQLYLITD YHENGSLYDF LKCATLDTRA LLKLAYSAAAC GLCHLHTEIY GTQGKPAIAH
361  RDLKSKNILI KKNAGSCCIAD LGLAVKFNSD TNEVDVPLNT RVGTRKRYMAP EVLDESINKN
421  HFQPYIMADI YSFLGLIWEW ARRCITGGIV EEYQLPYNYM VPSDPSYEDM REVVCVKRLR
481  PIVSNRWNSD ECLRAVLKLM SECWAHPAS RLTAIRIKKT LAKMVESQDV KI

```

[0232] (서열 번호: 74)

[0233] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0234] A 프로세스된 세포의 ALK3 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

```

1  QNLDSMLHGT GMKSDSDQKK SENGVTLAPE DTLPLFLKCYC SGHCPDDAIN NTCITNGHCF
61  AIEEDDQGE TTLASGCMKY EGSDFCQCKDS PKAQLRRTIE CCRTNLCNQY LQPTLPPVVI
121  GPFFDGSIR (서열 번호: 75)

```

[0235]

[0236] 인간 ALK3 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 219에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_004329.2의 뉴클레오타이드 549-2144에 상응한다. 신호 서열은 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다. 세포의 인간 ALK3 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 220과 같다.

[0237] 활성 (가령, 리간드 결합) ALK3 폴리펩티드의 일반적인 형태는 서열 번호: 74의 아미노산 위치 25-31중 임의의 위치 (가령, 위치 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31)에서 시작하고, 서열 번호: 74의 아미노산 위치 140-152중 임의의 위치 (가령, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 또는 152)에서 종료되는 폴리펩티드를 포함하는 것이다. 미국 특허 제 8,338,377 호 (이의 교시는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0238] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK3 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK3 폴리펩티드들 (가령, ALK3 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK3의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK3 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 74의 아미노산 위치 25-31중 임의의 것 (가령, 위치 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31)에서 시작하고, 서열 번호: 74의 아미노산 위치 140-153중 임의의 것 (가령, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 또는 152)에서 종료되는 아미노산을 포함하는, 하나의 ALK3 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 74, 75, 76, 77, 80, 또는 81의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 적어도 하나의 ALK3 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 74, 75, 76, 77, 80, 또는 81서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK3 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0239] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK3-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 74의 아미노산 24-61중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 및 61)에서 시작하고, 서열 번호: 74의 아미노산 130-152 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 및 152)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 74의 아미노

산 61-130에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 74의 아미노산 24-152에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 그리고 83중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다.

[0240] 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 TPA 리더를 이용하며, 다음과 같다:

```

1 MDAMKRGSLCC VLLLCGAVFV SPGAQNLD SM LHGTGMKSDS DQKRSENGVT
51 LAPEDTLPLFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFATIEED DQGETTLASG
101 CMKYEGRSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP PVVIGPFFDG
151 SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
201 VSHEDPEVKF NMYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
251 GKRYKCKVSN KALPAPIEKT ISKARGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
301 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP FVLDSDGSEFF LYSDLTVDKS
351 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP G (서열 번호: 76)

```

[0241]

[0242] 리더 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIB-Fc:ALK3-Fc이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 76의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0243] ALK3-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 245)에 의해 인코딩된다:

```

[0244] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[0245] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCCAGAATCT GGATAGTATG CTTTCATGGCA
[0246] 101 CTGGGATGAA ATCAGACTCC GACCAGAAAA AGTCAGAAAA TGGAGTAACC
[0247] 151 TTAGCACCAG AGGATACCTT GCCTTTTTTA AAGTGCTATT GCTCAGGGCA
[0248] 201 CTGTCCAGAT GATGCTATTA ATAACACATG CATAACTAAT GGACATTGCT
[0249] 251 TTGCCATCAT AGAAGAAGAT GACCAGGGAG AAACCACATT AGCTTCAGGG
[0250] 301 TGTATGAAAT ATGAAGGATC TGATTTTCAG TGCAAAGATT CTCCAAAAGC
[0251] 351 CCAGCTACGC CGGACAATAG AATGTTGTCTG GACCAATTTA TGTAACCAAGT
[0252] 401 ATTTGCAACC CACACTGCCG CCTGTTGTCA TAGGTCCGTT TTTTGATGGC
[0253] 451 AGCATTCGAA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCACCGT GCCCAGCACC
[0254] 501 TGAACCTCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTCCCCCA AAACCAAGG
[0255] 551 ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCTGAGG TCACATGCGT GGTGGTGGAC
[0256] 601 GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG TGGACGGCGT
[0257] 651 GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TACAACAGCA
[0258] 701 CGTACCGTGT GGTACGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAT
[0259] 751 GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC CAGCCCCCAT
[0260] 801 CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAGGGCA GCCCGAGAA CCACAGGTGT
[0261] 851 ACACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGACCA GGTCAGCCTG

```

[0262] 901 ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA
 [0263] 951 GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACGA CACCACGCCT CCCGTGCTGG
 [0264] 1001 ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCG ACCTCACCGT GGACAAGAGC
 [0265] 1051 AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT
 [0266] 1101 GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG GGT

[0267] (서열 번호: 245)

[0268] 성숙 ALK3-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 77)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.

[0269] 1 GAQNLDMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC YCSGHCPDDA
 [0270] 51 INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK DSPKAQLRRT
 [0272] * 101 IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGS I RTGGGTHTCP PCPAPELLGG
 [0273] 151 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
 [0274] 201 KTKPREEQYN STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS
 [0275] 251 KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLT LVKGFYPSDI AVEWESNGQP
 [0276] 301 ENNYDTTPPV LDSDGSFFLY SLDTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT
 [0277] 351 QKSLSLSPG (서열 번호: 77)

[0278] 상보적 형태의 ALK3-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 80)은 다음과 같다:

[0279] 1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGAQNLD SM LHGTGMKSDS DQKKSENGVT
 51 LAPEDTLPFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFIIEED DQGETTLASG
 101 CMKYEGSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP PVVIGPFFDG
 151 SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 201 VSHEDPEVKF NMYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 251 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL
 301 SC~~A~~VKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS
 351 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK (서열 번호: 80)

[0280] 리더 서열 및 링커는 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK3-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 80의 아미노산 서열이 제공된다.

[0281] 성숙 ALK3-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 81)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신(K)이 제거될 수 있다.

[0282] 1 GAQNLDMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC YCSGHCPDDA
 [0283] 51 INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK DSPKAQLRRT
 [0284] 101 IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGS I RTGGGTHTCP PCPAPELLGG
 [0285] 151 PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
 [0286] 201 KTKPREEQYN STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS
 [0287] 251 KAKGQPREPQ VCTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP
 [0288] 301 ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT

[0289] 351 QKSLSLSPGK (서열 번호: 81)

[0290] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 ALK4 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK4"는 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK4 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-4 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK4에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK4 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0291] 용어 "ALK4 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK4 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0292] 인간 ALK4 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_004293)는 다음과 같다:

[0293] 1 MAESAGASSF FPLVVL LLAG SGGSGPRGVQ ALLCACTSC L QANYTCETDG ACMVSIFNLD
61 GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSS EDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS GHLKEPEHPS
121 MWGPVELVGI IAGPVFLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGGSLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK DNGTWTQLWL VSDYHEHGS L FDYLNRYTVT
301 IEGMIKLALS AASGLAHLHM EIVGTQGKPG IAHRDLKSKN ILVKKNGMCA IADLGLAVRH
361 DAVTDTIDIA PNQRVGTRKY MAPEVLDETI NMKHFDSFKC ADIYALGLVY WEIARRCNSG
421 GVHEEYQLPY YDLVPSDPSI EEMRKVVCDQ KLRPNIPNWW QSYEALRVMG KMMRECWYAN
481 GAARLTALRI KKTLSQLSVQ EDVKI (서열 번호: 84)

[0294] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0295] 프로세스된 세포외 인간 ALK4 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0296] SGPRGVQALLCACTSC LQANYTCETDGACMVSI FNLDGMEHHVRTCI PKVELVPAGKPFYCLSS EDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPV E (서열 번호: 86)

[0297] 인간 ALK4 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 221에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_004302.4의 뉴클레오타이드 78-1592에 상응한다. 세포외 ALK4 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 222와 같다.

[0298] 인간 ALK4 전구체 단백질 서열의 대체 아이소폼, 아이소폼 C (NCBI Ref Seq NP_064733.3)은 다음과 같다:

[0299] 1 MAESAGASSF FPLVVL LLAG SGGSGPRGVQ ALLCACTSC L QANYTCETDG ACMVSIFNLD
61 GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSS EDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS GHLKEPEHPS
121 MWGPVELVGI IAGPVFLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGGSLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK ADCSFLTLPW EVVMVSAAPK LRSLRLQYKG
301 GRGRARFLFP LNNGTWTQLW LVSDYHEHGS LFDYLNRYTV TIEGMIKLAL SAASGLAHLH
361 MEIVGTQGKP GIAHRDLKSK NILVKKNGMC AIADLGLAVR HDAVTDTIDI APNQRVGTRK
421 YMAPEVLDET INMKHFDSFK CADIYALGLV YWEIARRCNS GGVEEYQLP YYDLVPSDPS
481 IEEMRKVVCD QKLRPNIPNW QSYEALRVM GKMMRECWYA NGAARLTALR IKKTLSQLSV
541 QEDVKI (서열 번호: 85)

[0300] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0301] 프로세스된 세포외 ALK4 폴리펩티드 서열 (아이소폼 C)는 다음과 같다:

[0302] SGPRGVQALLCACTSC LQANYTCETDGACMVSI FNLDGMEHHVRTCI PKVELVPAGKPFYCLSS EDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPV E (서열 번호: 87)

[0303] 인간 ALK4 전구체 단백질(아이소폼 C)을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 223에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_020328.3의 뉴클레오타이드 78-1715에 상응한다. 세포외 ALK4 폴리펩티드(아이소폼 C)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 224와 같다.

[0304] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK4 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK4 폴리펩티드들 (가령, ALK4 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK4의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK4 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 84, 86, 85, 87, 88, 89, 92, 또는 93서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK4 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 84, 86, 85, 87, 88, 89, 92, 또는 93서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK4 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0305] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK4-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 22-34중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)에서 시작하고, 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 101-126중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 및 126)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK4 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 34-101에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK4 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 84 또는 85의 아미노산 23-126에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK4 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK3-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 84, 86, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 그리고 95중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다.

[0306] 특정 구체예들에서, 상기 폴리펩티드는 다음과 같은 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 88)를 포함한다:

```

1 MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD
51 GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSD LRNTHCCYTD
101 YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301 DTPPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351 SLSPG (서열 번호: 88)

```

[0307]

[0308] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정Fc 융합 폴리펩티드와 이종다량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 88의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0309] ALK4-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 243)에 의해 인코딩된다:

```

[0310] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[0311] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCCGGGCC CCGGGGGGTC CAGGCTCTGC
[0312] 101 TGTGTGCGTG CACCAGCTGC CTCCAGGCCA ACTACACGTG TGAGACAGAT
[0313] 151 GGGGCCTGCA TGGTTTCCAT TTTCAATCTG GATGGGATGG AGCACCATGT
[0314] 201 GCGCACCTGC ATCCCCAAAG TGGAGCTGGT CCCTGCCGGG AAGCCCTTCT

```

[0315] 251 ACTGCCTGAG CTCGGAGGAC CTGCGCAACA CCCACTGCTG CTACACTGAC

[0316] 301 TACTGCAACA GGATCGACTT GAGGGTGCCC AGTGGTCACC TCAAGGAGCC

[0317] 351 TGAGCACCCG TCCATGTGGG GCCCGGTGGA GACCGGTGGT GGAATCACA

[0318] 401 CATGCCCCACC GTGCCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC

[0319] 451 CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA

[0320] 501 GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT

[0321] 551 TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG

[0322] 601 CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCCT

[0323] 651 CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA

[0324] 701 ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG

[0325] 751 CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT

[0326] 801 GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA

[0327] 851 GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC

[0328] 901 GACACCACGC CTCCCGTGCT GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTATAG

[0329] 951 CGACCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT

[0330] 1001 GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC

[0331] 1051 TCCCTGTCTC CGGGT (서열 번호:243)

[0332] 성숙 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 89)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된다.

[0333] 1 SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME HHVRTCIPKV

[0334] 51 ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL KEPEHPMSMWG

[0335] 101 PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD

[0336] 151 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN

[0337] 201 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL

[0338] 251 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTP PVLDSGDSFF LYSDLTVDKS

[0339] 301 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP G (서열 번호: 89)

[0340] 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 (또는 본 명세서에서 기술된 임의의 Fc 융합 폴리펩티드)는 조직 플라스미노겐 활성화자 (TPA) 리더: MDAMKRGLCCVLLCGAVFVSP (서열 번호: 246)를 이용한다.

[0341] 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 92)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0342] 1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD

51 GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED LRNTHCCYTD

101 YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF

151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP

201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKARG

251 QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY

301 KTTTPVLDSG GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL

351 SLSPGK (서열 번호: 92)

[0343] 리더 서열 및 링커는 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 92의 아미노산 서열이 제공된다.

[0344] 성숙 ALK4-Fc 융합 단백질 서열은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0345] 1 SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME HHVRTCIPKV
[0346] 51 ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL KEPEHPSMWG
[0347] 101 PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
[0348] 151 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
[0349] 201 GKEYCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPSPR EEMTKNQVSL
[0350] 251 SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF LVSKLTVDKS
[0351] 301 RWQQGNVFSV SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK (서열 번호: 93)

[0352] 다양한 ActRIIB-Fc:ALK4-Fc 복합체들의 정제는 다음중 3개 또는 그 이상이 임의의 순서로 포함된 일련의 컬럼 크로마토그래피에 의해 실행될 수 있다: 단백질 A 크로마토그래피, Q 세파로즈 크로마토그래피, 페닐세파로즈 크로마토그래피, 크기 압출 크로마토그래피, 및 양이온 교환 크로마토그래피. 상기 정제는 바이러스 여과 및 완충액 교환으로 완성될 수 있다.

[0353] 일부 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 247)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

1 MDMAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD
51 GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED LRNTHCCYTD
101 YCNRIDLRVP SGHLKEPEHF SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTRP
201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPA IEKTISKAKG
251 QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESRGQPENNY
301 KTTTPVLDSR GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351 SLSPGK (서열 번호: 247)

[0354]

[0355] 리더 서열 및 링커는 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환(티로신을 시스테인으로, 트레오닌을 세린으로, 류신을 알라닌으로, 티로신을 발린으로 치환함으로써)이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 상기 ALK4-Fc:ActRIIB-Fc 이중이량체의 정제를 용이하게 하기 위하여, 2개의 아미노산 치환 (아스파라긴을 아르기닌으로, 그리고 아스파르트산을 아르기닌으로 치환)이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 247의 아미노산 서열이 제공된다.

[0356] ALK4-Fc 융합 폴리펩티드는 다음 핵산 (서열 번호: 248)에 의해 인코딩된다:

[0357] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[0358] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCCGGGCC CCGGGGGGTC CAGGCTCTGC
[0359] 101 TGTGTGCGTG CACCAGCTGC CTCCAGGCCA ACTACACGTG TGAGACAGAT
[0360] 151 GGGGCCTGCA TGGTTTCCAT TTTCAATCTG GATGGGATGG AGCACCATGT
[0361] 201 GCGCACCTGC ATCCCCAAAG TGGAGCTGGT CCCTGCCGGG AAGCCCTTCT
[0362] 251 ACTGCCTGAG CTCGGAGGAC CTGCGCAACA CCCACTGCTG CTACACTGAC

[0363] 301 TACTGCAACA GGATCGACTT GAGGGTGCCC AGTGGTCACC TCAAGGAGCC

[0364] 351 TGAGCACCCG TCCATGTGGG GCCCGGTGGA GACCGGTGGT GGAAGTCACA

[0365] 401 CATGCCCACC GTGCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC

[0366] 451 CTCTTCCCC CAAAACCAA GGACACCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA

[0367] 501 GGTACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT

[0368] 551 TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG

[0369] 601 CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT

[0370] 651 CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA

[0371] 701 ACAAAGCCCT CCCAGCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG

[0372] 751 CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTGCACCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT

[0373] 801 GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGTCTGCGC CGTCAAAGGC TTCTATCCA

[0374] 851 GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCCGCG GGCAGCCGGA GAACAACTAC

[0375] 901 AAGACCACGC CTCCCGTGCT GGAATCCCGC GGCTCCTTCT TCCTCGTGAG

[0376] 951 CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT

[0377] 1001 GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC

[0378] 1051 TCCCTGTCTC CGGTAAA (서열 번호: 248)

[0379] 성숙 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 서열은 다음 (서열 번호: 249)과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0380] 1 SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME HHVRTCIPKV

[0381] 51 ELVPAGKPFY CLSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL KEPEHPMSMWG

[0382] 101 PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD

[0383] 151 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN

[0384] 201 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL

[0385] 251 SCAVKGFYPS DIAVEWESRG QPENNYKTP PVLDSRGSFF LVSKLTVDKS

[0386] 301 RWQQGNVFSK SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK (서열 번호: 249)

[0387] 이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드는 다음 핵산 (서열 번호: 250)에 의해 인코딩된다:

[0388] 1 TCCGGGCCCC GGGGGGTCCA GGCTCTGCTG TGTGCGTGCA CCAGCTGCCT

[0389] 51 CCAGGCAAC TACAGTGTG AGACAGATGG GGCCTGCATG GTTCCATTT

[0390] 101 TCAATCTGGA TGGGATGGAG CACCATGTGC GCACCTGCAT CCCCAGAGTG

[0391] 151 GAGCTGGTCC CTGCCGGGAA GCCCTTCTAC TGCCTGAGCT CGGAGGACCT

[0392] 201 GCGCAACACC CACTGCTGCT AACTGACTA CTGCAACAGG ATCGACTTGA

[0393] 251 GGGTGCCAG TGGTCACCTC AAGGAGCCTG AGCACCCGTC CATGTGGGGC

[0394] 301 CCGGTGGAGA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCACCGT GCCCAGCACC

[0395] 351 TGAACCTCTG GGGGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCA AAACCAAGG

[0396] 401 ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT GGTGGTGGAC

[0397] 451 GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG TGGACGGCGT

[0398] 501 GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TACAACAGCA
 [0399] 551 CGTACCGTGT GGTACGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAT
 [0400] 601 GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC CAGCCCCCAT
 [0401] 651 CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA CCACAGGTGT
 [0402] 701 GCACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTCAGCCTG
 [0403] 751 TCCTGCGCCG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA
 [0404] 801 GAGCCGCGGG CAGCCGGAGA ACAACTACAA GACCACGCCT CCCGTGCTGG
 [0405] 851 ACTCCGCGG CTCCTTCTTC CTCGTGAGCA AGCTCACCGT GGACAAGAGC
 [0406] 901 AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT
 [0407] 951 GCACAACCAC TACACGAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG GGTAAA

[0408] (서열 번호: 250)

[0409] 특정 구체예들에서, 상기 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드는 서열 번호: 92 (상기에 나타냄)이며, 이것은 본 명세서에서 기술된 특정 Fc 융합 폴리펩티드의 이중이량체 형성을 유도하기 위한 4개의 아미노산 치환을 포함하며, 그리고 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0410] 이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드는 다음 핵산 (서열 번호: 251)에 의해 인코딩된다:

[0411] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 [0412] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCCGGGCC CCGGGGGGTC CAGGCTCTGC
 [0413] 101 TGTGTGCGTG CACCAGCTGC CTCCAGGCCA ACTACACGTG TGAGACAGAT
 [0414] 151 GGGGCTGCA TGGTTTCCAT TTTCAATCTG GATGGGATGG AGCACCATGT
 [0415] 201 GCGCACCTGC ATCCCCAAAG TGGAGCTGGT CCCTGCCGGG AAGCCCTTCT
 [0416] 251 ACTGCCTGAG CTCGGAGGAC CTGCGCAACA CCCACTGCTG CTACACTGAC
 [0417] 301 TACTGCAACA GGATCGACTT GAGGGTGCCC AGTGGTCACC TCAAGGAGCC
 [0418] 351 TGAGCACCCG TCCATGTGGG GCCCGGTGGA GACCGGTGGT GGAATCACA
 [0419] 401 CATGCCCACC GTGCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC
 [0420] 451 CTCTTCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCTGA
 [0421] 501 GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT
 [0422] 551 TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG
 [0423] 601 CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT
 [0424] 651 CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA
 [0425] 701 ACAAAGCCCT CCCAGCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG
 [0426] 751 CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTGCACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT
 [0427] 801 GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGTCTGCGC CGTCAAAGGC TTCTATCCCA
 [0428] 851 GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC
 [0429] 901 AAGACCACGC CTCCCGTGCT GGAATCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCGTGAG
 [0430] 951 CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT
 [0431] 1001 GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC

- [0432] 1051 TCCCTGTCTC CGGGTAAA (서열 번호: 251)
- [0433] 성숙 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드 서열은 서열 번호: 93(상기에 나타냄)과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.
- [0434] 이 ALK4-Fc 융합 폴리펩티드는 다음 핵산 (서열 번호: 252)에 의해 인코딩된다:
- [0435] 1 TCCGGGCCCC GGGGGGTCCA GGCTCTGCTG TGTGCGTGCA CCAGCTGCCT
- [0436] 51 CCAGGCCAAC TACACGTGTG AGACAGATGG GGCCTGCATG GTTTCATTT
- [0437] 101 TCAATCTGGA TGGGATGGAG CACCATGTGC GCACCTGCAT CCCCAGAGTG
- [0438] 151 GAGCTGGTCC CTGCCGGGAA GCCCTTCTAC TGCCTGAGCT CGGAGGACCT
- [0439] 201 GCGCAACACC CACTGCTGCT ACACTGACTA CTGCAACAGG ATCGACTTGA
- [0440] 251 GGGTGCCAG TGGTCACCTC AAGGAGCCTG AGCACCCGTC CATGTGGGGC
- [0441] 301 CCGGTGGAGA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCACCGT GCCCAGCACC
- [0442] 351 TGAACCTCTG GGGGACCGT CAGTCTTCCT CTCCCCCA AAACCAAGG
- [0443] 401 ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT GGTGGTGGAC
- [0444] 451 GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG TGGACGGCGT
- [0445] 501 GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TACAACAGCA
- [0446] 551 CGTACCGTGT GGTGAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAT
- [0447] 601 GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC CAGCCCCAT
- [0448] 651 CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCGAGAA CCACAGGTGT
- [0449] 701 GCACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTGAGCCTG
- [0450] 751 TCCTGCGCCG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA
- [0451] 801 GAGCAATGGG CAGCCGAGA ACAACTACAA GACCACGCT CCCGTGTGG
- [0452] 851 ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCGTGAGCA AGCTACCGT GGACAAGAGC
- [0453] 901 AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT
- [0454] 951 GCACAACCAC TACACGAGA AGAGCCTCTC CCGTCTCCG GGTA
- [0455] (서열 번호: 252)
- [0456] 다양한 ALK4-Fc:ActRIIB-Fc 복합체들의 정제는 다음중 3개 또는 그 이상이 임의의 순서로 포함된 일련의 컬럼 크로마토그래피에 의해 실행될 수 있다: 단백질 A 크로마토그래피, Q 세파로즈 크로마토그래피, 페닐세파로즈 크로마토그래피, 크기 압출 크로마토그래피, 에피토프-기반 친화성 크로마토 그래피 (예를 들어, 항체 또는 ALK4 또는 ActRIIB상의 에피토프에 대해 지시된 항체 또는 기능적으로 동등한 리간드) 및 다중형태 크로마토 그래피 (예를 들어, 정전기 및 소수성 리간드를 모두 함유하는 수지와 함께). 상기 정제는 바이러스 여과 및 완충액 교환으로 완성될 수 있다.
- [0457] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 ALK5 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK5"는 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK5 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-5 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK5에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK5 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.
- [0458] 용어 "ALK5 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK5 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포

함함)를 포함한다.

[0459] 인간 ALK5 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_004603.1)는 다음과 같다:

```

1  MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAAAALLPG ATALQCFCCHL CTKDNFTCVT DGLCFVSVTE
61  TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCA PSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE LPTTVKSSPG
121 LGPVELAAVI AGPVCFVCIS LMLMVYICHN RTVIHHRVFN EEDPSLDRPF ISEGTTLKDL
181 IYDMTTSGSG SGLPLLQRT IARTIVLQES IGKGRFGEVW RGKWRGEEVA VKIFSSREER
241 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS DYHEHGS LFD YLNRYTVTVE
301 GMIKLALSTA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDLKSKNIL VKKNGTCCIA DLGLAVRHDS
361 ATDTIDIAPN HRVGTKRYMA PEVLDD SINM KHFE SFK RAD IYAMGLV FWE IARRCSIGGI
421 HEDYQLPYD LVPSPDPSVEE MRKVVC EQKL RPNIPNRWQS CEALRVMAKI MRECWYANGA
481 ARLTALRIKK TLSQLSQQEG IKM (서열 번호: 96)

```

[0460]

[0461] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 붉은 체로 표시된다.

[0462] 프로세스된 세포의 ALK5 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0463] AALLPGATALQCFCCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVCA PSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVEL (서열 번호: 98)

[0464] 인간 ALK5 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 225에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_004612.2의 뉴클레오티드 77-1585에 상응한다. 세포의 인간 ALK5 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 226과 같다.

[0465] 인간 ALK5 전구체 단백질 서열의 대체 아이소폼, 아이소폼 2 (NCBI Ref Seq XP_005252207.1)은 다음과 같다:

```

1  MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAAAALLPG ATALQCFCCHL CTKDNFTCVT DGLCFVSVTE
61  TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCA PSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE LPTTGPF SVK
121 SSPGLGPVEL AAVIAGPVCF VCISLMLMVY ICHNRTVIH RVPNEEDPSL DRPFISEGTT
181 LKDLIYDMTT SGSGSGLPLL VQRTIARTIV LQESIGKGRF GEVWRGKWRG EEVAVKIFSS
241 REERSWFREA EIIYQTVMLRH ENILGFIAAD NKDNGTWTQL WLVS DYHEHG SLFDYLNRYT
301 VTVEGMIKLA LSTASGLAHL HMEIVGTQ GK PAIAHRDLKS KNILVKKNGT CCIADLGLAV
361 RHDSATDTID IAPNHRVGTK RYMAPEVLDD SINMKHFE SF KRADIYAMGL VFWEIARRCS
421 IGGIHEDYQL PYYDLVPSDP SVEEMRKVVC EQKL RPNIPN RWQSC EALRV MAKIMRECWY
481 ANGAARLTAL RIKKTLSQLS QQEGIKM (서열 번호: 97)

```

[0466]

[0467] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 붉은 체로 표시된다.

[0468] 프로세스된 세포의 ALK5 폴리펩티드 서열 (아이소폼 2)는 다음과 같다:

[0469] AALLPGATALQCFCCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVCA PSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGPF SVKSSPGLGPVEL (서열 번호: 99)

[0470] 인간 ALK5 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 227에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 XM_005252150.1의 뉴클레오티드 77-1597에 상응한다. 세포의 ALK5 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 228과 같다.

[0471] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK5 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK5 폴리펩티드들 (가령, ALK5 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK5의 세포의 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK5 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 96, 98, 97, 또는 99서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK5 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 96, 98, 97, 또는 99서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK5 폴리펩티드로 구성되

나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0472] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK5-Fc 융합 단백질을 포함하는 이중다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 25-36중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 및 36)에서 시작하고, 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 106-126중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 및 126)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK5 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 36-106에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK5 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 96 또는 97의 아미노산 25-126에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK5 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK5-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 96, 98, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 및 107중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK5 도메인을 포함한다.

[0473] 상보적 ALK5-Fc 융합 단백질은 TPA 리더를 이용하며, 다음과 같다 (서열 번호: 100):

```

1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCFLC TKDNFTCVTD
51  GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
101 NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
151 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
201 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
251 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYDTT
301 PPVLDSGDSF FLYSDLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
351 PG (서열 번호: 100)

```

[0474]

[0475] 신호 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIB-Fc:ALK5-Fc이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 100의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0476] ALK5-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 253)에 의해 인코딩된다:

```

1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGCGCTGCT CCCGGGGGCG ACGGCGTTAC
101 AGTGTTCGTT CCACCTCTGT ACAAAGACA ATTTTACTTG TGTGACAGAT
151 GGGCTCTGCT TTGTCTCTGT CACAGAGACC ACAGACAAAG TTATACACAA
201 CAGCATGTGT ATAGCTGAAA TTGACTTAAT TCCTCGAGAT AGGCCGTTTG
251 TATGTGCACC CTCTTCAAAA ACTGGGTCTG TGACTACAAC ATATTGCTGC
301 AATCAGGACC ATTGCAATAA AATAGAACTT CCAACTACTG TAAAGTCATC
351 ACCTGGCCTT GGTCTGTGG AAACCGGTGG TGAAGTACAC ACATGCCCAC
401 CGTGCCGAGC ACCTGAATC CTGGGGGGAC CGTCAGTCTT CCTCTTCCCC
451 CCAAAACCCA AGGACACCCT CATGATCTCC CGGACCCCTG AGGTCACATG
* 501 CGTGGTGGTG GACGTGAGCC ACGAAGACCC TGAGGTCAAG TTCAACTGGT
551 ACGTGGACGG CGTGGAGGTG CATAATGCCA AGACAAAGCC GCGGGAGGAG

```

[0490] 601 CAGTACAACA GCACGTACCG TGTGGTCAGC GTCCTCACCG TCCTGCACCA
 [0491] 651 GGA CTGGCTG AATGGCAAGG AGTACAAGTG CAAGGTCTCC AACAAAGCCC
 [0492] 701 TCCCAGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAGCCAAAGG GCAGCCCCGA
 [0493] 751 GAACCACAGG TGTACACCCT GCGCCCATCC CGGGAGGAGA TGACCAAGAA
 [0494] 801 CCAGGTCAGC CTGACCTGCC TGGTCAAAGG CTTCTATCCC AGCGACATCG
 [0496] * 851 CCGTGGAGTG GGAGAGCAAT GGGCAGCCGG AGAACAATA CGACACCACG
 [0497] 901 CCTCCCGTGC TGGACTCCGA CGGCTCCTTC TTCCTCTATA GCGACCTCAC
 [0498] 951 CGTGGACAAG AGCAGGTGGC AGCAGGGGAA CGTCTTCTCA TGCTCCGTGA
 [0499] 1001 TGCATGAGGC TCTGCACAAC CACTACACGC AGAAGAGCCT CTCCTGTCT
 [0500] 1051 CCGGGT (서열 번호: 253)

[0501] 성숙 ALK5-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 101)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.

[0502] 1 ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
 [0503] 51 DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
 [0504] 101 TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
 [0505] 151 EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
 [0506] 201 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
 [0507] 251 VKGFYPDIA VEWESNGQPE NNYDTTPPV L DSDGSFFLYS DLTVDKSRWQ
 [0508] 301 QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG (서열 번호: 101)

[0509] 비대칭 Fc 융합 단백질을 이용한 이형다량체 복합체들의 형성을 촉진시키는 또다른 방법에서, 상보적 소수성 상호작용과 추가적인 분자간 이황화결합을 도입하도록 Fc 도메인이 변경된다.

[0510] 일부 구체예들에서, 상기 ALK5-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 104)는 다음과 같다:

1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCHLC TKDNFTCVTD
 51 GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
 101 NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
 151 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
 201 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
 251 EPQVCTLPSS REEMTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
 301 PPVLDSGSGF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
 351 PGK (서열 번호: 104)

[0511]

[0512] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK5-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 또한, Fc 도메인의 C-말단 라이신 잔기는 결실될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 104의 아미노산 서열이 제공된다.

[0513] 성숙 ALK5-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 105)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0514] 1 ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
 [0515] 51 DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
 [0516] 101 TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH

[0517] 151 EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
 [0518] 201 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLSCA
 [0519] 251 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ
 [0520] 301 QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (서열 번호: 105)

[0521] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 ALK6 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK6"는 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK6 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-6 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK6에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK6 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0522] 용어 "ALK6 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK6 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함)를 포함한다.

[0523] 인간 ALK6 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_001194.1)는 다음과 같다:

1 MLLRSAGKLN VGT**KKEDGES** TAPTPRPKVL RCKCHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED
 61 DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR RSIECCTERN ECNKDLHPTL PPLKNRDFVD
 121 GPIHHRALLI SVTVCSLLLV LIILFCYFRY KRQETRPYS IGLEQDETYI PGESLRDLI
 181 EQSQSSGSGS GLPLLVRTI AKQIQMVQKI GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS
 241 WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG SWTQLYLITD YHENGSLYDY LKSTTLDAKS
 301 MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF STQGKPAIAH RDLKSKNILV KNGTCCIA D LGLAVKFISD
 361 TNEVDIPPNT RVGTRKYMPP EVLDESINRN HFQSYIMADM YSFGILILWEV ARRCVSGGIV
 421 EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM REIVCIKKLR PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM TECWAHNPAS
 481 RLTA LRVKKT LAKMSESQDI KL (서열 번호: 108)

[0524]
 [0525] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0526] 프로세스된 세포외 ALK6 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0527] KKEDGESTAPTPRPKVL RCKCHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR RSIECCTERN ECNKDLHPTL PPLKNRDFVD GPIHHR (서열 번호: 109)

[0528] ALK6 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 229에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001203.2의 뉴클레오타이드 275-1780에 상응한다. 세포외 ALK6 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 230과 같다.

[0529] 인간 ALK6 전구체 단백질 서열의 대체 아이소폼, 아이소폼 2 (NCBI Ref Seq NP_001243722.1)은 다음과 같다:

1 MGWLEELNWO LHIFLLILLS MHTRANFLDN MLLRSAGKLN VGT**KKEDGES** TAPTPRPKVL
 61 RCKCHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR
 121 RSIECCTERN ECNKDLHPTL PPLKNRDFVD GPIHHRALLI SVTVCSLLLV LIILFCYFRY
 181 KRQETRPYS IGLEQDETYI PGESLRDLI EQSQSSGSGS GLPLLVRTI AKQIQMVQKI
 241 GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG
 301 SWTQLYLITD YHENGSLYDY LKSTTLDAKS MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF STQGKPAIAH
 361 RDLKSKNILV KNGTCCIA D LGLAVKFISD TNEVDIPPNT RVGTRKYMPP EVLDESINRN
 421 HFQSYIMADM YSFGILILWEV ARRCVSGGIV EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM REIVCIKKLR
 481 PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM TECWAHNPAS RLTA LRVKKT LAKMSESQDI KL (서열 번호:
 110)

[0530]
 [0531] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0532] 프로세스된 세포외 ALK6 폴리펩티드 서열 (아이소폼 2)는 다음과 같다:

[0533] NFDNMLLSAGKLVNGTKKEDGESTAPTPRPKVL RCKCHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR RSIECCT

ERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHR (서열 번호: 111)

- [0534] 인간 ALK6 전구체 단백질(아이소폼 2)을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 231에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001256793.1의 뉴클레오타이드 22-1617에 상응한다. 세포외 ALK6 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 232와 같다.
- [0535] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK6 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK6 폴리펩티드들 (가령, ALK6 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK6의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK6 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 108, 109, 110, 또는 111서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK6 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 108, 109, 110, 또는 111서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK6 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.
- [0536] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK6-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 108의 아미노산 14-32중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 및 32)에서 시작하고, 서열 번호: 108의 아미노산 102-126중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 및 126)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 108의 아미노산 32-102에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK3 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 108의 아미노산 14-126에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 그리고 119중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다.
- [0537] 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 110의 아미노산 26-62중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 및 62)에서 시작하고, 서열 번호: 110의 아미노산 132-156 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 및 156)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 110의 아미노산 62-132에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK6-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 110의 아미노산 26-156에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK6 도메인을 포함한다.

[0538] 상보적 ALK6-Fc 융합 단백질은 TPA 리더를 이용하며, 다음과 같다 (서열 번호: 112):

```

1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
51 EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLFPVVT GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
101 RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHR TGG GTHTCPPCPA
151 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDF EVKFNWYVDG
201 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP
251 IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
301 ESNGQPENNY DTTFPVLDSD GSFFLYS DLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351 LHNHYTQKSL SLSPG (서열 번호: 112)

```

[0539]

[0540] 신호 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIB-Fc:ALK6-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 112의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0541] ALK6-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 254)에 의해 인코딩된다:

```

1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCAAGAAAGA GGATGGTGAG AGTACAGCCC
101 CCACCCCCCG TCCAAAGGTC TTGCGTTGTA AATGCCACCA CCATTGTCCA
151 GAAGACTCAG TCAACAATAT TTGCAGCACA GACGGATATT GTTTCACGAT
201 GATAGAAGAG GATGACTCTG GGTTCCTGT GGTCACTTCT GGTTCCTAG
251 GACTAGAAGG CTCAGATTTT CAGTGTCTGG ACACCTCCAT TCCTCATCAA
301 AGAAGATCAA TTGAATGCTG CACAGAAAGG AACGAATGTA ATAAAGACCT
351 ACACCCTACA CTGCCTCCAT TGAAAAACAG AGATTTTGTT GATGGACCTA
401 TACACCACAG GACCGGTGGT GGAACCTACA CATGCCACC GTGCCAGCA
451 CCTGAAC TCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCC CAAAACCAA
501 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCTGA GGTACATGC GTGGTGGTGG
551 ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
601 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG
651 CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT CCTGCACCAG GACTGGCTGA
701 ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC
751 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
801 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
851 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
901 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC GACACCACGC CTCCCGTGCT
951 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTATAG CGACCTCACC GTGGACAAGA
1001 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1051 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGT
(서열 번호: 254)

```

[0542]

[0543] 성숙 ALK6-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 113)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.

[0544] 1 KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHHCPEDSV NNICSTDGYC FTMIEEDDSG

[0545] 51 LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN KDLHPTLPPL

[0546] 101 KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR

[0547] 151 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
 [0548] 201 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
 [0549] 251 EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSGDSFF
 [0550] 301 LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP G

[0551] (서열 번호: 113)

[0552] 비대칭 Fc 융합 단백질을 이용한 이형다량체 복합체들의 형성을 촉진시키는 또다른 방법에서, 상보적 소수성 상호작용과 추가적인 분자간 이황화결합을 도입하도록 Fc 도메인이 변경될 수 있다.

[0553] 상보적 형태의 ALK6-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 116)는 다음과 같다:

1 MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
 51 EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLPVVTS GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
 101 RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHRTGG GTHTCPPCPA
 151 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
 201 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP
 251 IEKTISKAKG QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW
 301 ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
 351 LHNHYTQKSL SLSPGK (서열 번호: 116)

[0554]

[0555] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이종이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK6-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 또한, Fc 도메인의 C-말단 라이신 잔기는 결실될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 116의 아미노산 서열이 제공된다.

[0556] 성숙 ALK6-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 117)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0557] 1 KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHCPEDSV NNICSTDGYC FTMIEEDDSG
 [0558] 51 LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN KDLHPTLPPL
 [0559] 101 KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
 [0560] 151 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
 [0561] 201 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR
 [0562] 251 EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTTP PVLDSGDSFF
 [0563] 301 LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK

[0564] (서열 번호: 117)

[0565] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 ALK7 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ALK7"은 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ALK7 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체-유사 키나제-7 단백질의 패밀리를 나타낸다. ALK7에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ALK7 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0566] 용어 "ALK7 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ALK7 패밀리의 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0567] 인간 ALK7의 4 개의 자연 발생적 아이소폼이 기술되었다. 인간 ALK7 아이소폼 1 전구체 단백질 (NCBI Ref Seq

NP_660302.2)의 서열은 다음과 같다:

```

1  MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKVCV LCDSNNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
61  KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNAKLG PMELAIITV
121 PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKRPN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL IYDVTASGSG
181 SGLPLLQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ
241 TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA
301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCTCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN
361 PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSGVLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYD
421 MVPSPDSIEE MRKVVCQKF RPSIPNQWS CEALRVMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK
481 TISQLCVKED CKA (서열 번호: 120)

```

[0568]

신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0569]

프로세스된 세포의 ALK7 아이소폼 1 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0570]

ELSPGLKVCVLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVTKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAKLGPM (서열 번호: 123)

[0571]

인간 ALK7 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 233에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_145259.2의 뉴클레오티드 244-1722에 상응한다. 프로세스된 세포의 ALK7 폴리펩티드(아이소폼 1)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 234와 같다.

[0572]

인간 ALK7의 대체 아이소폼, 아이소폼 2 (NCBI Ref Seq NP_001104501.1)의 아미노산 서열(서열 번호: 124)은 다음과 같이, 이의 프로세스된 형태이며, 이때 세포의 도메인은 굵게 표시된다.

```

1  MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNAKLG
61  PMELAIITV PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKRPN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL
121 IYDVTASGSG SGLPLLQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER
181 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA
241 GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCTCAIA DLGLAVKHDS
301 ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSGVLVYWE IARRCSVGGI
361 VEEYQLPYD MVPSPDSIEE MRKVVCQKF RPSIPNQWS CEALRVMGRI MRECWYANGA
421 ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA (서열 번호: 124)

```

[0574]

세포의 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 2)의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0575]

MLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVTKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAKLGPM (서열 번호: 125).

[0576]

프로세스된 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 2)를 인코딩하는 서열은 하기 서열 번호: 235에 나타내며, NCBI 참조 서열 NM_001111031.1의 뉴클레오티드 279-1607에 상응한다

[0577]

세포의 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 2)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 236과 같다.

[0578]

대체 인간 ALK7 전구체 단백질, 아이소폼 3 (NCBI Ref Seq NP_001104502.1)의 아미노산 서열은 다음과 같고 (서열 번호: 121), 여기에서 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시된다.

```

1  MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKVCV LCDSNNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
61  KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLQRT IARTIVLQEI
121 VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN
181 GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA
241 HRDIKSKNIL VKKCTCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV
301 NIFESFKRAD IYSGVLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYD MVPSPDSIEE MRKVVCQKF
361 RPSIPNQWS CEALRVMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA
(서열 번호: 121)

```

[0580]

프로세스된 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 3)의 아미노산 서열은 다음과 같다 (서열 번호: 126). 이 아이소폼은 막 횡단 도메인이 없으므로, 그 전체가 가용성이 될 수 있다고 제안된다(Roberts et al., 2003, Biol Reprod 68:1719-1726). 서열 번호: 126의 N-말단 변이체가 다음에 기술된 바와 같이 예상된다.

[0581]


```

1  ELSPGLKVCV LCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN
61  VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA
121 VKIFSSRDER SWFREABIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD
181 YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQKPAIA HRDIKSKNIL VKRCETCAIA
241 DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE
301 IARRCSVGGI VEEYQLPYD MVPSPDSIEE MRKVVCQKF RPSIPNQWS CEALRVMGRI
361 MRECWYANGA ARLTALRIK TISQLCVKED CKA (서열 번호: 126)

```

[0582]

[0583]

프로세스안된 ALK7 폴리펩티드 전구체 단백질 (아이소폼 3)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 237에 나타내며, NCBI 참조 서열 NM_001111032.1의 뉴클레오티드 244-1482에 상응한다. 프로세스된 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 3)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 238에 나타낸다.

[0584]

대체 인간 ALK7 전구체 단백질, 아이소폼 4 (NCBI Ref Seq NP_001104503.1)의 아미노산 서열은 다음과 같고 (서열 번호: 122), 여기에서 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시된다.

```

1  MTRALCSALR QALLLLAARA ELSPGLKVCV LCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
61  KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW LVSEYHEQGS
121 LYDYLNRNIV TVAGMIKLAL SIASGLAHLH MEIVGTQKPAIAHRDIKSK NILVKRCETC
181 AIADLGLAVK HDSILNTIDI PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK RADIYSVGLV
241 YWEIARRCSV GGIVEEYQLP YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ WQSCEALRVM
301 GRIMRECWYA NGAARLTALR IKKTISQLCV KEDCKA (서열 번호: 122)

```

[0585]

[0586]

프로세스된 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 4)의 아미노산 서열은 다음과 같다 (서열 번호: 127). ALK7 아이소폼 3과 같이, 아이소폼 4는 막 횡단 도메인이 없으므로, 그 전체가 가용성이 될 수 있다고 제안된다(Roberts et al., 2003, Biol Reprod 68:1719-1726). 서열 번호: 127의 N-말단 변이체가 다음에 기술된 바와 같이 예상된다.

```

1  ELSPGLKVCV LCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN
61  VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW LVSEYHEQGS LYDYLNRNIV TVAGMIKLAL
121 SIASGLAHLH MEIVGTQKPAIAHRDIKSK NILVKRCETC AIADLGLAVK HDSILNTIDI
181 PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK RADIYSVGLV YWEIARRCSV GGIVEEYQLP
240 YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ WQSCEALRVM GRIMRECWYA NGAARLTALR
301 IKKTISQLCV KEDCKA (서열 번호: 127)

```

[0587]

[0588]

프로세스안된 ALK7 폴리펩티드 전구체 단백질 (아이소폼 4)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 239에 나타내며, NCBI 참조 서열 NM_001111033.1의 뉴클레오티드 244-1244에 상응한다. 프로세스된 ALK7 폴리펩티드 (아이소폼 4)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 240에 나타낸다.

[0589]

랫에서의 전장 ALK7 (아이소폼 1)의 신호 서열 (NCBI 참조 서열 NP_620790.1 참조) 및 인간과 랫 ALK7 사이의 고도의 서열 동일성에 기초하여, 인간 ALK7 아이소폼 1의 프로세스된 형태는 다음(서열 번호: 128)과 같다고 예측된다.

```

1  LKCVLLCDS SNFTCQTEGA CWASVMLTNG KEQVIKSCVS LPELNAQVFC HSSNNVTKTE
61  CCFTDFCNNI TLHLPTASPN APKLGPM (서열 번호: 128)

```

[0590]

[0591]

프로세스된 ALK7 아이소폼 1의 활성 변이체는 서열 번호: 123의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 아미노산이 절두되고, 서열 번호: 128의 N-말단에서 1 또는 2개의 아미노산이 절두되는 것으로 예상된다. 서열 번호: 128과 일관되게, 류신은 인간 ALK7 아이소폼 3 (서열 번호: 126) 및 인간 ALK7 아이소폼 4 (서열 번호: 127)의 프로세스된 형태에서 N-말단 아미노산인 것으로 추가 예상된다.

[0592]

특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ALK7 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ALK7 폴리펩티드들 (가령, ALK7 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ALK7의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ALK7 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 120, 123, 129,

130, 124, 125, 121, 126, 122, 127, 128, 133, 또는 134서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK7 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 120, 123, 129, 130, 124, 125, 121, 126, 122, 127, 128, 133, 또는 134서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ALK7 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0593] 특정 양태에서, 본 명세서는 ALK7-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 21-28중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 및 28)에서 시작하고, 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 92-113중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 및 113)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK7 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 28-92에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK7 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 120, 121, 또는 122의 아미노산 21-113에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK7 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ALK7-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 서열 번호: 120, 123, 124, 125, 121, 126, 122, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 그리고 136중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ALK7 도메인을 포함한다.

[0594] 일부 구체예들에서, 상기 ALK7-Fc 융합 단백질은 TPA 리더를 이용하며, 다음과 같다(서열 번호: 129):

```

1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKVCV LLCDSNFTC QTEGACWASV
51 MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
101 TASPNAFKLG PMETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
251 EEMTKNQVSL TCVLGKGFPS DIAVEWESNG QPENNYDTP PVLDSDGSFF
301 LYSPLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP G

```

[0595] (서열 번호: 129)

[0596] 신호 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIB-Fc:ALK7-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (리신이 아스파르트산으로 대체됨)이 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 129의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[0597] ALK7-Fc 융합 단백질은 다음 핵산 (서열 번호: 255)에 의해 인코딩된다:

[0598] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC

[0599] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGACTGAA GTGTGTATGT CTTTGTGTGTG

[0600] 101 ATTCTTCAAA CTTTACCTGC CAAACAGAAG GAGCATGTTG GGCATCAGTC

[0601] 151 ATGCTAACCA ATGGAAGAAG GCAGGTGATC AAATCCTGTG TCTCCCTTCC

[0602] 201 AGAACTGAAT GCTCAAGTCT TCTGTCATAG TTCCAACAAT GTTACCAAAA

[0603] 251 CCGAATGCTG CTTACAGAT TTTTGCAACA ACATAACACT GCACCTTCCA

[0604] 301 ACAGCATCAC CAAATGCCCC AAAACTTGGG CCCATGGAGA CCGGTGGTGG

[0605] 351 AACTCACACA TGCCACCGT GCCCAGCACC TGAATCCTG GGGGGACCGT

- [0606] 401 CAGTCTTCCT CTTCCCCCA AAACCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG
- [0607] 451 ACCCCTGAGG TCACATGCGT GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA
- [0608] 501 GGTCAAGTTC AACTGGTACG TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA
- [0609] 551 CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC
- [0610] 601 CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA
- [0611] 651 GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG
- [0612] 701 CCAAAGGGCA GCCCGAGAA CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATCCCGG
- [0613] 751 GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTCAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT
- [0614] 801 CTATCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGAGA
- [0615] 851 ACAACTACGA CACCACGCCT CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC
- [0616] 901 CTCTATAGCG ACCTCACCGT GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT
- [0617] 951 CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA
- [0618] 1001 AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG GGT (서열 번호: 255)
- [0619] 성숙 ALK7-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 130)은 다음과 같이 예상되고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 추가될 수 있다.
- [0620] 1 GLKCVLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF
- [0621] 51 CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLPMET GGGHTCPCP
- [0622] 101 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
- [0623] 151 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNKEY KCKVSNKALP
- [0624] 201 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
- [0625] 251 EWESNGQPEN NYDTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
- [0626] 301 EALHNHYTQK SLSLSPG (서열 번호: 130)
- [0627] 상보적 형태의 ALK7-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 133)는 다음과 같다:
- 1 MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKCVC LLCSSNFTC QTEGACWASV
- 51 MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
- 101 TASPNA PKLG PMETGGGHT CPCCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
- 151 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKE NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
- 201 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR
- 251 EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF
- 301 LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
- [0628] (서열 번호: 133)
- [0629] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이종이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환이 ALK7-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 또한, Fc 도메인의 C-말단 라이신 잔기는 결실될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 133의 아미노산 서열이 제공된다.
- [0630] 성숙 ALK7-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 134)은 다음과 같을 것으로 예상되고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.
- [0631] 1 GLKCVLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF

[0632] 51 CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLGP MET GGGTHTCPPC

[0633] 101 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV

[0634] 151 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP

[0635] 201 APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREMT KNQVSLSCAV KGFYPSDIAV

[0636] 251 EWESNGQPEN NYKTPPVLD SDGSFFLVSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH

[0637] 301 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 134)

[0638] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 ActRIIA 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "ActRIIA"는 임의의 종으로부터 그리고 이 유발 또는 다른 변형에 의해 그러한 ActRIIA 단백질로부터 유래된 변이체로부터 액티빈 수용체 유형 IIA (ActRIIA) 단백질의 패밀리를 나타낸다. ActRIIA에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. ActRIIA 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포의 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세틴/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0639] 용어 "ActRIIA 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 ActRIIA 패밀리의 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이 체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다. 이러한 변이체 ActRIIA 폴리펩티드들의 예는 본 명세서 뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 번호. WO 2006/012627에서 제공되며, 이들은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0640] 인간 ActRIIA 전구체 단백질 서열은 다음과 같다:

1 MGAAAKLAFV VFLISCSSGA ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC

51 YGDKDKRRHC FATWKNISGS IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV

101 YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM EVTQPTSNPV TPKPPYYNIL LYSIVPLMLI

151 AGIVICAFWV YRHHKMAYPV VLVPTQDPGP PPPSPLLGLK PLQLLEV KAR

201 GRFGCVWKAQ LLNEYVAVKI FPIQDKQSWQ NEYEVYSLPG MKHENILQFI

251 GAEKRGTSVD VDLWLITAFH EKGSLSDFLK ANVVSWNELC HIAETMARGL

301 AYLHEDIPGL KDGHKPAISH RDIKSKNVLL KNNLTACIAD FGLALKFEAG

351 KSAGDTHGQV GTRRYMAPEV LEGAINFQRD AFLRIDMYAM GLVLWELASR

401 CTAADGPVDE YMLPFEEEIG QHPSLEDMQE VVVHKKKRPV LRDIWQKHAG

451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQLTNIIT TEDIVTVVTM

501 VTNVDFPPKE SSL (서열 번호: 137)

[0641]

[0642] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시되며; 잠재적인 내인성 N-연계된 당화 부위는 이중 밑줄로 표시된다.

[0643] 프로세스된 세포외 인간 ActRIIA 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0644] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGD KDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPPEM EVTQPTSNPVTPKPP (서열 번호: 138)

[0645] 세포외 도메인의 C-말단 "꼬리(tail)"는 단일 밑줄로 나타낸다. 결손된 "꼬리"를 갖는 서열(Δ 15 서열)은 다음과 같다:

[0646] ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGD KDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPPEM (서열 번호: 139)

[0647] 인간 ActRIIA 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 241에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001616.4의 뉴클레오티드 159-1700에 상응한다. 세포외 ActRIIA 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 242와 같다.

[0648] 활성 (가령, 리간드 결합) ActRIIA 폴리펩티드의 일반적인 형태는 서열 번호: 137의 아미노산 위치 30에서 시작하고, 서열 번호: 137의 아미노산 위치 110에서 종료되는 폴리펩티드를 포함하는 것이다. 따라서, 본 명세서의

ActRIIA 폴리펩티드는 서열 번호: 137의 아미노산 30-110에 대하여 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 임의선택적으로, 본 명세서의 ActRIIA 폴리펩티드는 서열 번호: 137의 아미노산 12-82에 대하여 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고, 임의선택적으로 1-5 (가령, 1, 2, 3, 4, 또는 5) 또는 3-5 (가령, 3, 4, 또는 5) 범위의 위치에서 시작되고, 그리고 위치 110-116 (가령, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 또는 116) 또는 110-115 (가령, 110, 111, 112, 113, 114, 또는 115)에서 종료되며, 그리고 리간드 결합 포켓에서 단지 1, 2, 5, 10 또는 15개의 보존적 아미노산 변화를 포함하며, 그리고 서열 번호: 137에 대하여 리간드 결합 포켓의 위치 40, 53, 55, 74, 79 및/또는 82에서 0, 1 또는 그 이상의 비-보존적 변경을 포함하는, 폴리펩티드를 포함한다.

[0649] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 ActRIIA 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 ActRIIA 폴리펩티드들 (가령, ActRIIA 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, ActRIIA의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 ActRIIA 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 137, 138, 139, 140, 141, 144, 또는 145의 아미노산 서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ActRIIA 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 137, 138, 139, 140, 141, 144, 또는 145의 아미노산 서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 ActRIIA 폴리펩티드를 포함한다.

[0650] 특정 양태에서, 본 명세서는 ActRIIA-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 137의 아미노산 21-30중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 1, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30)에서 시작하고, 서열 번호: 137의 아미노산 110-135 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 또는 135)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ActRIIA 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 137의 아미노산 30-110에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ActRIIA 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 137의 아미노산 21-135에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ActRIIA 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 ActRIIA-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 및 147중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, ActRIIA 도메인을 포함한다.

[0651] 상기 ActRIIA-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 140)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLFFNA NWEKDRTNQT
51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
101 DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151 CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201 VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251 PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRKEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA
301 VEWESNGQPE NNYKTTTPVL KSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351 HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (서열 번호: 140)

```

[0652]

[0653] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIA-Fc:ActRIIB-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (산성 아미노산이 리신으로 대체됨)이 ActRIIA 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 140의 아미노산 서열이 제공된다.

[0654] 이 ActRIIA-Fc 융합 단백질은 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 256)에 의해 인코딩된다:

[0655] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 [0656] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGCTATACT TGGTAGATCA GAAACTCAGG
 [0657] 101 AGTGTCTTTT CTTAATGCT AATTGGGAAA AAGACAGAAC CAATCAAACCT
 [0658] 151 GGTGTTGAAC CGTGTATATG TGACAAAGAT AAACGGCGGC ATTGTTTTGC
 [0659] 201 TACCTGGAAG AATATTTCTG GTTCCATTGA AATAGTGAAA CAAGGTTGTT
 [0660] 251 GGCTGGATGA TATCAACTGC TATGACAGGA CTGATTGTGT AGAAAAAAAA
 [0661] 301 GACAGCCCTG AAGTATATTT CTGTTGCTGT GAGGGCAATA TGTGTAATGA
 [0662] 351 AAAGTTTCT TATTTTCCGG AGATGGAAGT CACACAGCCC ACTTCAAATC
 [0663] 401 CAGTTACACC TAAGCCACCC ACCGGTGGTG GAACTCACAC ATGCCCACCG
 [0664] 451 TGCCAGCAC CTGAACTCCT GGGGGGACCG TCAGTCTTCC TCTCCCCC
 [0665] 501 AAAACCAAG GACACCCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACATGCG
 [0666] 551 TGGTGGTGA CGTGAGCCAC GAAGACCCTG AGGTCAAGTT CAACTGGTAC
 [0667] 601 GTGGACGGCG TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCGC GGGAGGAGCA
 [0668] 651 GTACAACAGC ACGTACCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTC CTGCACCAGG
 [0669] 701 ACTGGCTGAA TGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCAA CAAAGCCCTC
 [0670] 751 CCAGCCCCA TCGAGAAAAC CATCTCCAAA GCCAAAGGC AGCCCCGAGA
 [0671] 801 ACCACAGGTG TACACCCTGC CCCCATCCCG GAAGGAGATG ACCAAGAACC
 [0672] 851 AGGTCAGCCT GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTATCCAG CGACATCGCC
 [0673] 901 GTGGAGTGGG AGAGCAATGG GCAGCCGAG AACAACTACA AGACCACGCC
 [0674] 951 TCCCGTGCTG AAGTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTATAGC AAGCTCACCG
 [0675] 1001 TGGACAAGAG CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG
 [0676] 1051 CATGAGGCTC TGCACAACCA CTACACGAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC
 [0677] 1101 GGGTAAA (서열 번호: 256)

[0678] 성숙 ActRIIA-Fc 융합 폴리펩티드(서열 번호: 141)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0679] 1 ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
 [0680] 51 IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPPEM
 [0681] 101 EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
 [0682] 151 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
 [0683] 201 SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
 [0684] 251 SRKEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLKSDGS
 [0685] 301 FFLYSKLTV D KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
 [0686] (서열 번호: 141)

[0687] 상기 ActRIIA-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 144)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLEFFNA NWEKDRTNQT
51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
101 DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPEMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151 CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201 VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251 PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPCREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIA
301 VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351 HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (서열 번호: 144)

```

[0688]

[0689] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIA-Fc:ALK4-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (세린이 시스테인으로 그리고 트레오닌이 트립토판으로 대체됨)이 상기 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 144의 아미노산 서열이 제공된다.

[0690] 성숙 ActRIIA-Fc 융합 폴리펩티드(서열 번호: 145)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

1  ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
[0692] 51  IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNC NEKFSYFPEM
[0693] 101 EVTQPTSNPV TPKPTGGGT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
[0694] 151 SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
[0695] 201 SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
[0696] 251 CREEMTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS
[0697] 301 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK

```

[0698] (서열 번호: 145)

[0699]

[0700] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 BMPRII 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "BMPRII"는 임의의 종으로부터 뼈 형태생성 단백질 수용체 유형 II (BMPRII) 단백질과 이러한 BMPRII 단백질로부터 돌연변이 또는 다른 변형에 의해 유래된 변이체 패밀리를 나타낸다. BMPRII에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. BMPRII 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포외 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0701] 용어 "BMPRII 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 BMPRII 패밀리의 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0702] 인간 BMPRII 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_001195.2)는 다음과 같다:

```

1  MTSSLQRPWR VPWLPWTILL VSTAAASQNQ ERLCAFKDPY QQDLGIGESR
51  ISHENGILC SKGSTCYGLW ESKSGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYEECV
101 VTTTPPSIQN GTYRFCCST DLCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
201 DNLKLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP
251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
301 SCRLAHSVTR GLAYLHTLP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSLKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
501 MAELMMIWER NKSVSPTVNP MSTAMQNERN LSHNRRVPKI GPYPDYSSSS
551 YIEDSIHHTD SIVKNISSEH SMSSTPLTIG EKNRNSINYE RQQAQARIPS
601 PETSVTSLST NTTTTNTTGL TPSTGMTTIS EMPYPDETNL HTTNVAQSIG
651 PTPVCLQLTE EDLETNKLDP KEVDKNLKE S DENLMEHSL KQFSGPDPLS
701 STSSSLLYPL IKLAVEATGQ QDFTQTANGQ ACLIPDVLPT QIYPLPKQQN
751 LPKRPTSLPL NTKNSTKEPR LKFGSKHKS LKQVETGVAK MNTINAAEPH
801 VVTVTMNGVA GRNHSVNSHA ATTQYANGTV LSGQTTNIVT HRAQEMLQNO
851 FIGEDTRLNI NSSPDEHEPL LRREQQAGHD EGVLDRLVDR RERPLEGGRT
901 NSNNNNNSNPC SEQDVLAQGV PSTAADPGPS KPRRAQRPNS LDLSATNVLD
951 GSSIQIGEST QDGKSGSGEK IKKRVKTPYS LKRWRPSTWV ISTESLDCEV
1001 NNNGSNRAVH SKSSTAVYLA EGGTATTMVS KDIGMNCL

```

(서열 번호: 148)

[0703]

[0704] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0705] 프로세스된 세포의 BMPRII 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0706] SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGILCSKGSTCYGLWEKSGDINLVKQGCWSHIGDPQECHYEECVTTTPPSIQNGTYRFCCSTDLNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET (서열 번호: 150)

[0707] BMPRII 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 205에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_001204.6의 뉴클레오타이드 1149-4262에 상응한다. 세포의 BMPRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 206과 같다.

[0708] 대체 아이소폼 of BMPRII의 대체 아이소폼, 아이소폼 2 (GenBank: AAA86519.1)는 다음과 같다:

```

1 MTSSLRPWR VPWLPWTILL VSTAAASQNG ERLCAFKDPY QQDLGIGESR
51 ISHENGILC SKGSTCYGLW EKSKGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYECCV
101 VTTTPPSIQN GTYRFCCCST DLNCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
201 DNLKLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP
251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
301 SCRLAHSVTR GLAYLHTELP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSILKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
501 MAELMMIWER NKSVSPTVNF MSTAMQNERR (서열 번호: 149)

```

[0709]

[0710] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0711] 프로세스된 세포의 BMPRII 폴리펩티드 서열 (아이소폼 2)는 다음과 같다:

[0712] SQNQLERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQGCWSHIGDPQECHYECCVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLNCNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET (서열 번호: 151)

[0713] 인간 BMPRII 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 207에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 U25110.1의 뉴클레오티드 163-1752에 상응한다. 신호 서열은 밑줄로 표시된다. 세포의 BMPRII 폴리펩티드 (아이소폼 2)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 208과 같다.

[0714] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 BMPRII 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 BMPRII 폴리펩티드들 (가령, BMPRII 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, BMPRII의 세포의 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 BMPRII 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 148, 150, 149, 151, 152, 153, 156, 또는 157서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 BMPRII 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 148, 150, 149, 151, 152, 153, 156, 또는 157서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 BMPRII 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0715] 특정 양태에서, 본 명세서는 BMPRII-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 148 또는 149의 아미노산 27-34중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 및 34)에서 시작하고, 서열 번호: 148 또는 149의 아미노산 123-150 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 및 150)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, BMPRII 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 148 또는 149의 아미노산 34-123에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, BMPRII 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 BMPRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 서열 번호: 148, 150, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 그리고 159중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는,

BMPRII 도메인을 포함한다.

상기 BMPRII-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 152)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
51  HENGTLILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYECCVVT
101 TTPPSIQNGT YRFCCCSTD L CNVNFTENFP PPDTPPLSPP HSFNRDETGG
151 GHTCPCPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
201 EVKENWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
251 KVSNNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG
301 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
351 VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열 번호: 152)

```

리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 BMPRII-Fc:ActRIIB-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (산성 아미노산이 리신으로 대체됨)이 BMPRII-Fc 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 152의 아미노산 서열이 제공된다.

이 BMPRII-Fc 융합 단백질은 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 257)에 의해 인코딩된다:

```

1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCGCAGAA TCAAGAACGC CTATGTGCGT
101 TTAAAGATCC GTATCAGCAA GACCTTGGGA TAGGTGAGAG TAGAATCTCT
151 CATGAAAATG GGACAATATT ATGCTCGAAA GGTAGCACCT GCTATGGCCT
201 TTGGGAGAAA TCAAAAGGGG ACATAAATCT TGTAACAACA GGATGTTGGT
251 CTCACATTGG AGATCCCCAA GAGTGTCAC TGAAGAATG TGTAGTAACT
301 ACCACTCCTC CCTCAATTCA GAATGGAACA TACCGTTTCT GCTGTGTAG
351 CACAGATTTA TGTAATGTCA ACTTTACTGA GAATTTTCCA CCTCTGACA
401 CAACACCACT CAGTCCACCT CATTCAATTA ACCGAGATGA GACCGGTGGT
451 GGAACTCACA CATGCCACC GTGCCAGCA CCTGAATCC TGGGGGGACC
501 GTCAGTCTTC CTCTTCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC
551 GGACCCCTGA GGTACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT
601 GAGGTCAAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA
651 GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG
701 TCCTCACCGT CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC
751 AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA
801 AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCATCCC
851 GGAAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC
901 TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA
951 GAACAACTAC AAGACCACGC CTCCCGTGCT GAAGTCCGAC GGCTCCTTCT
1001 TCCTCTATAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC
1051 GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA
1101 GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (서열 번호: 257)

```

[0743] 성숙 BMPRII-Fc 융합 폴리펩티드(서열 번호: 153)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0744] 1 SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
 [0745] 51 INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
 [0746] 101 FTENFPPPD TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 [0747] 151 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 [0748] 201 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 [0749] 251 PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP
 [0750] 301 PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
 [0751] 351 GK (서열 번호: 153)

[0752] 상기 BMPRII-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 156)은 하기에 나타낸다:

1 MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
 51 HENGTILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYECCVVT
 101 TTPPSIQNGT YRCCCCSTDL CNVNFTENFP PPDTTPLSPP HSFNRDETGG
 151 GTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
 201 EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
 251 KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG
 301 FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 351 VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열 번호: 156)

[0753] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 BMPRII-Fc:ALK4-Fc 이형이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (세린이 시스테인으로 그리고 트레오닌이 트립토판으로 대체됨)이 상기 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 156의 아미노산 서열이 제공된다.

[0755] 성숙 BMPRII-Fc 융합 폴리펩티드(서열 번호: 157)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신(K)이 제거될 수 있다.

1 SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
 51 INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
 101 FTENFPPPD TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 151 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 201 YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 251 PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP
 301 PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
 351 GK (서열 번호: 157)

[0757] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 TGFBR II 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "TGFBR II"는 임의의 종으로부터 형질전환 성장 인자-베타 수용체 II (TGFBR II) 단백질과 이러한 단백질로부터 돌연변이 유발 또는 다른 변형에 의해 유래된 변이체 패밀리들을 지칭한다. TGFBR II에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. TGFBR II 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포의 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0758] 용어 "TGFBR II 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 TGFBR II 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를

포함함)를 포함한다.

[0759] 인간 TGFBR1I 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_003233.4)는 다음과 같다:

```

1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL
51 CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDENITLETV
101 CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS
151 EEYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI SVIIIFYCYR VNRQQKLSST
201 WETGKTRKLM EFSEHCAIIL EDDRSDISST CANNINHNTL LLPIELDTLV
251 GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKTE KDIFSINLK
301 HENILQFLTA EERKTELKQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLRKL
351 GSSLARGIAH LHSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDFGL
401 SRLDPTLSV DDLANSQVVG TARYMAPEVL ESRMNLENVE SFKQTDVYSM
451 ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPEI
501 PSFWLNHQGI QMVCETLTEC WDHDPEARLT AQCVARFSE LEHLDRLSGR
551 SCSEKIPED GSLNTTK (서열 번호: 194)

```

[0760]

[0761] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 **굵은 체**로 표시된다.

[0762] 프로세스된 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0763] TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMNSCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLIFQ (서열 번호: 195)

[0764] TGFBR1I 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 196에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_003242.5의 뉴클레오티드 383-2083에 상응한다. 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 197와 같다.

[0765] TGFBR1I의 대체 아이소폼, 아이소폼 A (NP_001020018.1)는 다음과 같다:

```

1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT
51 AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS
101 ICEKPQECV AVWRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE
151 KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT SNPDLLLIF QVTGISLPLP
201 LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMEFSEH CAIILEDERS
251 DISSTCANNI NHNTLLPIE LDTLVGKGRF AEVYKAKLKQ NTSEQFETVA
301 VKIFPYEEYA SWKTEKDIFS DINLKHENIL QFLTAEERKT ELGKQYWLIT
351 AFHAKGNLQE YLTRHVISWE DLRKLGSSLA RGIAHLHSDH TPCGRPKMPI
401 VHRDLKSSNI LVKNDLTCC LDFGLSLRLD PTLSDVDDLAN SGQVGTARYM
451 APEVLESRMN LENVESFKQT DVYSMALVLW EMTSRCNAV G EVKDYEPFPG
501 SKVREHPCVE SMKDNVLRDR GRPEIPSWL NHQGIQMVCE TLTECWDHDP
551 EARLTAQCV ARFSELEHLD RLSGRSCSEE KIPEDGSLNT TK

```

[0766] (서열 번호: 198)

[0767] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 **굵은 체**로 표시된다.

[0768] 프로세스된 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드 서열 (아이소폼 A)는 다음과 같다:

[0769] TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMNSCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLIFQ (서열 번호: 199)

[0770] 상기 TGFBR1I 전구체 단백질 (아이소폼 A)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 202에 나타내며, 이는 Genbank 참조 서열 NM_001024847.2의 뉴클레오티드 383-2158에 상응한다. 프로세스된 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드 (아이

소품 A)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 203에 나타낸다.

[0771] 전술한 TGF β RII 아이소폼 (서열 번호: 194, 195, 198, 그리고 199)은 TGF β RII 아이소폼 C에서 자연적으로 발생하는 것과 같이 (Konrad et al., BMC Genomics 8:318, 2007), TGF β RII ECD의 C-말단 부근에 위치한 글루탐산염 잔기 쌍 (서열 번호: 194의 위치 151과 152; 서열 번호: 195의 위치 129와 130; 서열 번호: 198의 위치 176과 177; 또는 서열 번호: 199의 위치 154와 155) 사이의 36개 아미노산(서열 번호: 204)의 삽입을 포함할 수 있다.

[0772] GRCKIRHIGS NNRLQRSTCQ NTGWESAHVM KTPGFR (서열 번호: 204)

[0773] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 TGFBR11 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체에 관계하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용도에 이용되는 TGFBR11 폴리펩티드들 (가령, TGFBR11 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체들과 이의 용도들)은 가용성 (가령, TGFBR11의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 TGFBR11 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3 및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 상기에서 설명된 서열 번호: 204의 삽입과 함께, 또는 삽입없이, 서열 번호: 194, 195, 198, 또는 199서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 TGFBR11 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 서열 번호: 204의 삽입과 함께, 또는 삽입없이, 서열 번호: 194, 195, 198, 또는 199서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 TGFBR11 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0774] 특정 양태에서, 본 명세서는 TGFBR11-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 160의 아미노산 23-44중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 또는 44)에서 시작하고, 서열 번호: 160의 아미노산 168-191 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190 또는 191)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 160의 아미노산 44-168에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 160의 아미노산 23-191에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 서열 번호: 161, 162, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 및 179중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 161의 아미노산 23-51중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 및 51)에서 시작하고, 서열 번호: 160의 아미노산 143-166 중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 및 166)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 161의 아미노산 51-143에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 TGFBR11-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 161의 아미노산 23-166에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, TGFBR11 도메인을 포함한다.

[0775] 인간 TGFBR1I 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_003233.4)는 다음과 같다:

```

1  MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL
51 CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCAVVRK NDENITLETV
101 CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS
151 EEYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI SVIIFYCYR VNRQQKLSST
201 WETGKTRKLM EFSEHCAIIL EDDRSDISST CANNINHNTL LPIELDTLV
251 GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKTE KDIFSDINLK
301 HENILQFLTA EERKTELKQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLRKL
351 GSSLARGIAH LHS DHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDFGL
401 SLRLDPTLSV DDLANSQVG TARYMAPEVL ESRMNLENVE SFKQTDVYSM
451 ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPEI
501 PSFWLNHQGI QMVCELTTEC WDHDPEARLT AQCVARFSE LEHLDRLSGR
551 SCSEKIPED GSLNTTK (서열 번호: 161)

```

[0776] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 붉은 체로 표시된다.

[0778] 프로세스된 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0779] TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLIVIFQ (서열 번호: 162)

[0780] TGFBR1I의 대체 아이소폼, 아이소폼 A (NP_001020018.1)는 다음과 같다:

```

1  MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT
51 AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS
101 ICEKPQEVCAV AVVRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE
151 KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEYNT SNPDLLLIVIF QVTGISLLPP
201 LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMEFSEH CAIILEDERS
251 DISSTCANNI NHNTLLPIE LDTLVGKGRF AEVYKAKLKQ NTSEQFETVA
301 VKIFFYEEYA SWKTEKDIFS DINLKHENIL QFLTAEERKT ELGKQYWLIT
351 AFHAKGNLQE YLTRHVISWE DLRKLGSSLA RGIAHLHSDH TPCGRPKMPI
401 VHRDLKSSNI LVKNDLTCC LDFGLSLRLD PTLSDVDDLAN SGQVGTARYM
451 APEVLESRMN LENVESFKQT DVYSMALVLW EMTSRCNAV GVKDYEPFPG
501 SKVREHPCVE SMKDNVLRDR GRPEIPFWL NHQGIQMVCE TLTECWDHDP
551 EARLTAQCVA ERFSELEHLD RLSGRSCSEE KIPEDGSLNT TK
(서열 번호: 160)

```

[0781] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 붉은 체로 표시된다.

[0783] 프로세스된 세포의 TGFBR1I 폴리펩티드 서열 (아이소폼 A)는 다음과 같다:

[0784] TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRHAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVVRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLLIVIFQ (서열 번호: 163)

[0785] TGFβRII_{short}-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 164)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
51  QICKFCDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCAVAV RKNDENITLE
101 TVCHDPKLPY HDFILEDAAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151 FSEELYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPKPF KDTLMISRTP
201 EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRKE
301 MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LKSDGSFFLY
351 SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

```

[0786] (서열 번호: 164)

[0787] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 TGFβRII_{short}-Fc:ActRIIB-Fc 이형 이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (산성 아미노산 이 리신으로 대체됨)이 TGFβRII_{short}-Fc 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 164의 아미노산 서열이 제공된다.

[0788] TGFβRII_{short}-Fc 융합 단백질은 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 259)에 의해 인코딩된다:

```

1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[0790] 51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCACGATCCC ACCGCACGTT CAGAAGTCGG
[0791] 101 TTAATAACGA CATGATAGTC ACTGACAACA ACGGTGCAGT CAAGTTTCCA
[0792] 151 CAACTGTGTA AATTTTGTGA TGTGAGATTT TCCACCTGTG ACAACCAGAA
[0793] 201 ATCTGTCATG AGCAACTGCA GCATCACCTC CATCTGTGAG AAGCCACAGG
[0794] 251 AAGTCTGTGT GGCTGTATGG AGAAAGAATG ACGAGAACAT AACACTAGAG
[0795] 301 ACAGTTTGCC ATGACCCCAA GCTCCCCTAC CATGACTTTA TTCTGGAAGA
[0796] 351 TGCTGCTTCT CCAAAGTGCA TTATGAAGGA AAAAAAAAAAG CCTGGTGAGA
[0797] 401 CTTTCTTCAT GTGTCCTGT AGCTCTGATG AGTGCAATGA CAACATCATC
[0798] 451 TTCTCAGAAG AATATAACAC CAGCAATCCT GACACCGGTG GTGGAATCA
[0799] 501 CACATGCCCA CCGTGCCAG CACCTGAACT CCTGGGGGGA CCGTCAGTCT
[0800] 551 TCCTCTTCCC CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT
[0801] 601 GAGGTACAT GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CTGAGGTCAA
[0802] 651 GTTCAACTGG TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC
[0803] 701 CGCGGGAGGA GCAGTACAAC AGCACGTACC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC
[0804] 751 GTCCTGCACC AGGACTGGCT GAATGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC
[0805] 801 CAACAAAGCC CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAGCCAAAG
[0806] 851 GGCAGCCCCG AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCCATC CCGGAAGGAG
[0807] 901 ATGACCAAGA ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTATCC
[0808] 951 CAGCGACATC GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAAC
[0809] 1001 ACAAGACCAC GCCTCCCGTG CTGAAGTCCG ACGGCTCCTT CTTCTCTAT
[0810] 1051 AGCAAGCTCA CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC

```

[0811] 1101 ATGCTCCGTG ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC

[0812] 1151 TCTCCCTGTC TCCGGGTAAA (서열 번호: 259)

[0813] 성숙 TGF β RII_{short}-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 165)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0814] 1 TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS

[0815] 51 ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI

[0817] * 101 MKEKKKPGET FFMCS CSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA

[0818] 151 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVKFNWYVDG

[0819] 201 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP

[0820] 251 IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW

[0821] 301 ESNGQPENNY KTTTPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA

[0822] 351 LHNHYTQKSL SLSPGK (서열 번호: 165)

[0823] TGF β RII_{long}-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 166)은 하기에 나타낸다:

1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
51 RTAHLPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101 TSICEKPQEV CVAVWRKND NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151 KEKKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201 ELLGGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251 EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301 EKTISKAKGQ PREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
351 SNGQPENNYK TTPFVLKSDG SFLLYSLKTV DKSRRWQQGNV FSCSVMEHAL
401 HNHYTQKSLSL LSPGK (서열 번호: 166)

[0824]

[0825] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 TGF β RII_{long}-Fc:ActRIIB-Fc 이형 이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (산성 아미노산 이 리신으로 대체됨)이 TGF β RII_{long}-Fc 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 166의 아미노산 서열이 제공된다.

[0826] TGF β RII_{long}-Fc 융합 단백질은 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 260)에 의해 인코딩된다:

[0827] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC

[0828] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCACGATCCC ACCGCACGTT CAGAAGTCGG

[0829] 101 ATGTGGAAAT GGAGGCCAG AAAGATGAAA TCATCTGCCC CAGCTGTAAT

[0830] 151 AGGACTGCCC ATCCACTGAG ACATATTAAT AACGACATGA TAGTCACTGA

[0831] 201 CAACAACGGT GCAGTCAAGT TTCCACAAC GTGTAAATTT TGTGATGTGA

[0832] 251 GATTTTCCAC CTGTGACAAC CAGAAATCCT GCATGAGCAA CTGCAGCATC

[0833] 301 ACCTCCATCT GTGAGAAGCC ACAGGAAGTC TGTGTGGCTG TATGGAGAAA

[0834] 351 GAATGACGAG AACATAACAC TAGAGACAGT TTGCCATGAC CCCAAGCTCC

[0835] 401 CCTACCATGA CTTTATTCTG GAAGATGCTG CTTCTCCAAA GTGCATTATG

[0836] 451 AAGGAAAAAA AAAAGCCTGG TGAGACTTTC TTCATGTGTT CCTGTAGCTC

[0837] 501 TGATGAGTGC AATGACAACA TCATCTTCTC AGAAGAATAT AACACCAGCA
 [0838] 551 ATCCTGACAC CGGTGGTGGA ACTCACACAT GCCCACCCTG CCCAGCACCT
 [0839] 601 GAACTCCTGG GGGGACCGTC AGTCTTCCTC TTCCCCCAA AACCCAAGGA
 [0840] 651 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACATGCGTG GTGGTGGACG
 [0841] 701 TGAGCCACGA AGACCCTGAG GTCAAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
 [0842] 751 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCGCGG GAGGAGCAGT ACAACAGCAC
 [0843] 801 GTACCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTCCT GCACCAGGAC TGGCTGAATG
 [0844] 851 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGCCCTCCC AGCCCCATC
 [0845] 901 GAGAAAACCA TCTCCAAAGC CAAAGGGCAG CCCCAGAAC CACAGGTGTA
 [0846] 951 CACCCTGCCC CCATCCCGGA AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
 [0847] 1001 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TATCCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
 [0848] 1051 AGCAATGGGC AGCCGAGAGAA CAACTACAAG ACCACGCCTC CCGTGCTGAA
 [0849] 1101 GTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTATAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
 [0850] 1151 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
 [0851] 1201 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA

[0852] (서열 번호: 260)

[0853] 성숙 TGF β R11_{long}-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 167)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0854] 1 TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
 [0855] 51 PQLCKFCDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCAV WRKNDENITL
 [0856] 101 ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCIMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
 [0857] 151 IFSEEYNTSN PDTGGGTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
 [0858] 201 PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
 [0859] 251 TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKT I SKAKGQPREP QVYTLPPSRK
 [0860] 301 EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLKSDGSFFL
 [0861] 351 YSKLTVDKSR WQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K

[0862] (서열 번호: 167)

[0863] 비대칭 Fc 융합 단백질을 이용한 이형다량체 복합체들의 형성을 촉진시키는 제2의 방법에서, 상보적 소수성 상호작용과 추가적인 분자간 이황화결합을 도입하도록 Fc 도메인이 변경된다.

[0864] TGFβRII_{short}-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 172)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
51  QLCKECDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCAVAV RKNDENITLE
101 TVCHDPKLPY HDFILEDAAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151 FSEYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
201 EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251 VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGPREPQ VYTLPPCREE
301 MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSGSFFLY
351 SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

```

[0865] (서열 번호: 172)

[0866] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 TGFβRII_{short}-Fc:ActRIIB-Fc 이형 이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (세린이 시스테인으로 그리고 트레오닌이 트립토판으로 대체됨)이 상기 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 172의 아미노산 서열이 제공된다.

[0867] 성숙 TGFβRII_{short}-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 173)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

1  TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
[0869] 51  ITSICEKPQE VCAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
[0870] 101 MKEKKKPGET FFMCS CSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA
[0871] 151 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVKFNWYVDG
[0872] 201 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP
[0873] 251 IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG FYPSDIAVEW
[0874] 301 ESNQGPENNY KTTTPVLDSG SFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
[0875] 351 LHNHYTQKSL SLSPGK (서열 번호: 173)

```

[0876] 본원에서 개시된 특정 Fc 융합 폴리펩티드와 이중이량체 형성을 유도하기 위하여, 2개의 아미노산 치환이 ALK1-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다.

[0877] 일부 구체예들에서, TGFβRII_{long}-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 174)은 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
51  RTAHLPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101 TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151 KEKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201 ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251 EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301 EKTISKAKGQ PREPQVYTL PCREEMTKNQ VSLWCLVKG FYPSDIAVEWE
351 SNGQPENNYK TTPVLDSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
[0878] 401 HNHYTQKSL LSPGK (서열 번호: 174)

```

[0879] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 TGFβRII_{long}-Fc:ActRIIB-Fc 이형 이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (세린이 시스테인으로 그리고 트레오닌이 트립토판으로 대체됨)이 상기 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 174의 아미노산 서열이 제공된다.

[0880] 성숙 TGFβRII_{long}-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 175)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[0881] 1 TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
 [0882] 51 PQLCKFCQDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCAV WRKNDENITL
 [0883] 101 ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
 [0884] 151 IFSEYNTSN PDTGGGTHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
 [0885] 201 PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
 [0886] 251 TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPCRE
 [0887] 301 EMTKNQVSLW CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLSDSGSFFL
 [0888] 351 YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
 [0889] (서열 번호: 175)

[0890] 특정 측면들에 있어서, 본 명세서는 MISRII 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체들에 관계한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "MISRII"는 임의의 종으로부터 Millerian 억제 물질 수용체 유형 II (MISRII) 단백질과 이러한 MISRII 단백질로부터 돌연변이 또는 다른 변형에 의해 유래된 변이체 패밀리를 나타낸다. MISRII에 대한 언급은 현재 확인된 형태중 하나를 참조로 한다. MISRII 패밀리의 구성요소는 시스테인-풍부 영역을 갖는 리간드-결합 세포의 도메인, 막경유 도메인, 및 예상 세린/트레오닌 키나제 활성을 갖는 세포질 도메인을 포함하는 막경유 단백질이다.

[0891] 용어 "MISRII 폴리펩티드"는 뿐만 아니라 MISRII 패밀리 구성원의 자연 발생적 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 유용한 활성을 보유하는 그의 임의의 변이체 (돌연변이체, 단편, 융합체 및 펩티드 유사체를 포함함)를 포함한다.

[0892] 인간 MISRII 전구체 단백질 서열 (NCBI Ref Seq NP_065434.1)는 다음과 같다:

1 MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCFFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTLEP
 51 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSRAHP
 101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
 151 LLGLFLLLLL LLGSIIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPD SG RDWSVELQEL
 201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
 251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVL LHPKGSLSCHY LTQYTSDWGS
 301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
 351 DLGLALVLP LTPQPPAWTPT QPQGFAAIME AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
 401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPD SSPPPFQLAY EAELGNTPTS
 451 DELWALAVQE RRRPYIPSTW RCFATDPDGL RELLED CWDA DPEARLTAEC
 501 VQQRLLAALAH PQESHPPFES CPRGCPPLCP EDCTSIPAPT ILPCRPPQSA
 551 CHFSVQQGPC SRNPQPACTL SPV (서열 번호: 180)

[0893]
 [0894] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포의 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0895] 프로세스된 세포의 MISRII 폴리펩티드 서열은 다음과 같다:

[0896] PPNRRTCFFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTLELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC RDSDPGCESLHCDPSRAHPSPGSTLFTCS CGTDFCNAN YSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAPGESIWMAL (서열 번호: 183)

[0897] MISRII 전구체 단백질을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 209에 나타내며, 이는 Genbank 기준 서열 NM_020547.2의 뉴클레오티드 81-1799에 상응한다. 세포의 인간 MISRII 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 210과 같다.

[0898] 인간 MISRII 전구체 단백질 서열의 대체 아이소폼, 아이소폼 2 (NCBI Ref Seq NP_001158162.1)은 다음과 같다:

```

1  MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCFFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTGLP
051 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVL LHPKGSLSCHY LTQYTSWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPGLTQPPAWTPT QPQGPAAIM AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPA VHHPNWPMPR QNWAIPPLPLM
451 SYGPWQCRRG GVPTSHPPGA ALPQTLMG (서열 번호: 181)

```

[0899]

[0900] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0901] 프로세스된 세포의 MISRII 폴리펩티드 서열 (아이소폼 2)는 다음과 같다:

[0902] PPNRRTCFFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTGLPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGCRDSDEPGCESLHCDPSRAHPSPGSTLFTCSGTDFCNAN YSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAPGESIWMAL (서열 번호: 184)

[0903] 상기 MISRII 전구체 단백질 (아이소폼 2)을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 211에 나타내며, Genbank 참조 서열 NM_001164690.1의 뉴클레오타이드 81-1514에 상응한다. 프로세스된 가용성 (세포외) 인간 MISRII 폴리펩티드 (아이소폼 2)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 212와 같다.

[0904] 인간 MISRII 전구체 단백질 서열의 대체 아이소폼, 아이소폼 3 (NCBI Ref Seq NP_001158163.1)는 다음과 같다:

```

1  MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCFFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTGLP
51  RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVL LHPKGSLSCHY LTQYTSWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPGLTQPPAWTPT QPQGPAAIM DPDGLRELLE DCWDADPEAR
401 LTAECVQQRL AALAHQPQESH PFPESCPRG PPLCPEDCTS IPAPTILPCR
451 PQRSACHFSV QQGPCSRNPQ PACTLSPV (서열 번호: 182)

```

[0905]

[0906] 신호 펩티드는 단일 밑줄로 표시되어 있고; 세포외 영역은 굵은 체로 표시된다.

[0907] 프로세스된 세포의 MISRII 폴리펩티드 서열 (아이소폼 3)는 다음과 같다:

[0908] PPNRRTCFFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTGLPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGCRDSDEPGCESLHCDPSRAHPSPGSTLFTCSGTDFCNAN YSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAPGESIWMAL (서열 번호: 185)

[0909] 인간 MISRII 전구체 단백질 (아이소폼 3)을 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 213에 나타내며, Genbank 참조 서열 NM_001164691.1의 뉴클레오타이드 81-1514에 상응한다. 프로세스된 가용성 (세포외) 인간 MISRII 폴리펩티드 (아이소폼 3)를 인코딩하는 핵산 서열은 서열 번호: 214와 같다.

[0910] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서는 최소한 하나의 MISRII 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체에 관계 하며, 여기에는 이의 단편들, 기능성 변이체들 그리고 변형된 형태들이 포함된다. 바람직하게는 본 발명의 용 도에 이용되는 MISRII 폴리펩티드들 (가령, MISRII 폴리펩티드를 포함하는 이형다량체들과 이의 용도들)은 가 용성 (가령, MISRII 의 세포외 도메인)이다. 다른 바람직한 구체예들에서, 본 발명의 용도에 이용되는 MISRII 폴리펩티드들은 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하고 및/또는 활성 (가령, Smad 2/3

및/또는 Smad 1/5/8 신호생성 유도)을 억제(길항)한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 180, 183, 181, 184, 182, 또는 185의 아미노산 서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 MISRII 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이종다량체는 서열 번호: 180, 183, 181, 184, 182, 또는 185의 아미노산 서열에 대하여 최소한 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 동일한 아미노산 서열을 포함하는 최소한 하나의 MISRII 폴리펩티드로 구성되거나, 또는 기본적으로 구성된다.

[0911] 특정 양태에서, 본 명세서는 MISRII-Fc 융합 단백질을 포함하는 이종다량체에 관계한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 17-24중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 및 24)에서 시작하고, 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 116-149중 어느 하나 (가령, 아미노산 잔기 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 및 149)에서 종료되는 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, MISRII 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 24-116에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, MISRII 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 180, 181, 또는 182의 아미노산 17-149에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, MISRII 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 MISRII-Fc 융합 단백질은 서열 번호: 서열 번호: 180, 183, 181, 184, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 그리고 193중 어느 하나의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, MISRII 도메인을 포함한다.

[0912] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 치료 효과 또는 안정성을 강화시킬 목적으로 (가령, 반감기 증가 및 단백질분해에 대한 저항성 증가), TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 수용체 폴리펩티드 (가령, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 그리고 ALK7) 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 수용체 폴리펩티드 (가령, ActRIIA, ActRIIB, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII)의 구조를 변경시켜 기능적 변이체의 제조를 고려한다. 아미노산 치환, 결손, 추가, 또는 이의 조합들에 의해 변이체들이 만들어질 수 있다. 예를 들면, 류신을 이소류신 또는 발린으로 치환, 아스파르테이트를 글루탐산염으로 치환, 트레오닌을 세린으로 치환, 또는 아미노산을 구조적으로 관련된 아미노산 (가령, 보존 돌연변이)으로 단리된 치환은 생성 분자의 생물학적 활성에 주요한 영향을 주지 않을 것으로 합리적으로 예측할 수 있다. 보존 치환은 아미노산 측쇄가 관련된 아미노산 패밀리 안에서 일어나는 것이다. 본 명세서의 폴리펩티드의 아미노산 서열의 변화로 기능적 동소체가 생성되는지의 여부는 생성된 변이체 폴리펩티드가 이의 야생형 폴리펩티드와 유사한 방식으로 세포 안에서 반응을 만드는 능력, 또는 예를 들면, BMP2, BMP2/7, BMP3, BMP4, BMP4/7, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP9, BMP10, GDF3, GDF5, GDF6/BMP13, GDF7, GDF8, GDF9b/BMP15, GDF11/BMP11, GDF15/MIC1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 AE, 액티빈 BC, 액티빈 BE, nodal, 신경아교세포-유도된 신경영양성 인자 (GDNF), 뉴르투린, 아르테민, 프레스핀, MIS, 및 Lefty를 포함하는 하나 또는 그 이상의 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드들에 결합하는 능력을 평가함으로써 용이하게 결정될 수 있다.

[0913] 일부 구체예들에서, 본 명세서는 치료 효과 또는 안정성을 강화시킬 목적으로 (가령, 반감기 증가 및/또는 단백질분해에 대한 저항성 증가), TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 수용체 폴리펩티드 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 수용체 폴리펩티드의 구조를 변형시킴으로써, 기능적 변이체의 제조를 고려한다.

[0914] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 상기 폴리펩티드의 당화를 변경시키기 위하여, 본 명세서의 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 수용체 폴리펩티드 (가령, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 그리고 ALK7) 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 수용체 폴리펩티드 (가령, ActRIIA, ActRIIB, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII)의 특이적 돌연변이를 고려한다. 이러한 돌연변이는 하나 또는 그 이상의 당화 부위, 이를 테면 O-연계된 또는 N-연계된 당화 부위를 도입 또는 제거하도록 선택될 수 있다. 아스파라긴-연계된 당화 인지 부위는 일반적으로 적절한 세포의 당화 효소에 의해 특이적으로 인지되는 삼펩티드 서열, 아스파라긴-X-트레오닌 또는 아스파라긴-X-세린 (여기에서 "X"는 임의의 아미노산임)이다. 이러한 변형은 하나 또는 그 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 상기 폴리펩티드(O-연계된 당화 부위의 경우)에 추가 또는 치환시켜 만들 수도 있다. 당화 인지 부위의 제1 또는 제3 아미노산 위치중 하나 또는 둘 모두에서 다양한 아미노산 치환 또는 결손 (및/또는 제 2 위치에서 아미노산

결손)으로 변형된 삼펩티드 서열에서 비-당화가 초래된다. 폴리펩티드의 탄소화물 모이어티의 수를 증가시키는 다른 수단은 상기 단백질에 화학 또는 효소적으로 글리코시드를 결합시키는 것이다. 이용되는 결합 방식에 따라, 이들 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘; (b) 자유 카르복실기; (c) 자유 술포히드릴기, 이를 테면 시스테인의 기; (d) 자유 히드록실 기, 이를 테면 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린; (e) 방향족 잔기, 이를 테면 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토판의 기; 또는 (f) 글루타민의 아마이드 기에 부착될 수 있다. 폴리펩티드 상에 있는 하나 또는 그 이상의 탄소화물 모이어티는 화학적 및/또는 효소적으로 제거될 수 있다. 화학적 탈당화는 예를 들면, 트리플루오로메탄설폰산 또는 이에 등가의 화합물에 대한 폴리펩티드의 노출을 필요할 수 있다. 이 처리는 아마노산 서열을 손상시키지 않으면서, 연계당 (N-아세틸 글루코사민 또는 N-아세틸 갈락토사민)을 제외한 대부분 또는 모든 당을 절단하게 된다. 폴리펩티드상의 탄소화물 모이어티의 효소 절단은 Thotakura *et al.* [Meth. Enzymol. (1987) 138:350].에서 설명된 바와 같이, 다양한 엔도-및 엑소-글리코시다제의 사용에 의해 이루어질 수 있다. 포유류, 효모, 곤충 및 식물 세포는 모두 펩티드의 아마노산 서열에 의해 영향을 받을 수 있는 상이한 당화 패턴을 도입시킬 수 있기 때문에 폴리펩티드의 서열은 이용되는 발현계 유형에 따라 적절하게 조정될 수 있다. 일반적으로, 인간에 사용하기 위한 본 명세서의 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 및 II 수용체 복합체는 적절한 당화를 제공하는 포유류 세포계, 이를 테면 HEK293 또는 CHO 세포계에서 발현될 수 있지만, 다른 포유류 발현 세포계 또한 마찬가지로 유용할 것으로 예상된다

[0915] 본 명세서는 돌연변이체, 구체적으로 본 명세서에서 기술된 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 수용체 폴리펩티드 (가령, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, 그리고 ALK7) 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 수용체 폴리펩티드 (가령, ActRIIA, ActRIIB, TGFBR1, BMPRII, 그리고 MISRII)의 복합 돌연변이체, 뿐만 아니라 절두 돌연변이체를 만드는 방법 또한 고려한다. 복합 돌연변이체의 푸울은 기능적으로 활성 (가령, 리간드 결합) TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 II 수용체 서열을 동정하는데 특히 유용하다. 이러한 복합 라이브러리들을 스크리닝하는 목적은 변경된 성질, 이를 테면 변경된 약동학적 또는 변경된 리간드 결합을 갖는 폴리펩티드들 변이체를 만들기 위함일 수도 있다. 다양한 스크리닝 분석이 하기에 제공되며, 이러한 분석을 이용하여 변이체들을 평가할 수 있다. TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드가 TGF-베타 슈퍼패밀리 수용체에 결합하는 것을 방지하기 위하여, 및/또는 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드에 의해 야기되는 신호생성을 간섭하기 위하여, 예를 들면, TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 및 II 수용체 복합체 변이체는 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드 (가령, BMP2, BMP2/7, BMP3, BMP4, BMP4/7, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP9, BMP10, GDF3, GDF5, GDF6/BMP13, GDF7, GDF8, GDF9b/BMP15, GDF11/BMP11, GDF15/MIC1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 BC, 액티빈 AE, 액티빈 BE, nodal, 신경아교세포-유도된 신경영양성 인자 (GDNF), 뉴르투린, 아르테민, 페르세핀, MIS, 및 Lefty)에 결합하는 능력에 대하여 스크리닝될 수 있다.

[0916] 본 명세서의 TGF-베타 슈퍼패밀리 이종다량체의 활성은 예를 들면, 세포-기반 또는 생체내 분석에서 또한 테스트될 수 있다. 예를 들면, 근육 세포에서 근육 생성과 관련된 유전자의 발현 또는 단백질의 활성에 있어서 이종다량체 복합체의 효과가 평가될 수 있다. 이것은 필요에 따라, 하나 또는 그 이상의 재조합 TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드 단백질 (가령, BMP2, BMP2/7, BMP3, BMP4, BMP4/7, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP9, BMP10, GDF3, GDF5, GDF6/BMP13, GDF7, GDF8, GDF9b/BMP15, GDF11/BMP11, GDF15/MIC1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, 액티빈 A, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 E, 액티빈 AB, 액티빈 AC, 액티빈 BC, 액티빈 AE, 액티빈 BE, nodal, 신경아교세포-유도된 신경영양성 인자 (GDNF), 뉴르투린, 아르테민, 페르세핀, MIS, 및 Lefty)의 존재하에 실행될 수 있고, 그리고 TGF-베타 슈퍼패밀리 유형 I 및 II 수용체 복합체, 그리고 임의선택적으로, TGF-베타 슈퍼패밀리 리간드를 만들기 위하여 세포는 형질감염될 수 있다. 마찬가지로, 본 명세서의 이종다량체 복합체는 마우스 또는 다른 동물에게 투여될 수 있으며, 하나 또는 그 이상의 측정, 이를 테면 근육 형성 및 강도는 당분야에서 인지된 방법들을 이용하여 평가될 수 있다. 유사하게, 이형다량체, 또는 이의 변이체들의 활성은 골모세포, 지방세포, 및/또는 이들 세포의 성생에 임의의 효과를 위한 신경 세포에서 예를 들면, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 분석과 당분야의 공통적인 지식에 의해 테스트될 수 있다. SMAD-반응성 리포터 유전자를 이러한 세포계에서 이용하여 하류 신호생성에 대한 효과를 모니터링할 수 있다.

[0917] 기준 TGF-베타 슈퍼패밀리 이형다량체와 비교하여 선택성이 증가된 또는 전반적으로 효능이 증가된 복합-유도된 변이체가 만들어질 수 있다. 이러한 변이체들은 재조합 DNA 구조체로부터 발현될 때, 유전자 요법 프로토콜에 이용될 수 있다. 마찬가지로, 돌연변이유발은 대응하는 변형안된 TGF-베타 슈퍼패밀리 이종다량체와 상당히 상이한 세포내 반감기를 갖는 변이체를 만들 수 있다. 예를 들면, 변형된 단백질은 변형되지 않은 폴리펩티드의 파괴 또는 그렇지 않으면 불활성화를 초래하는 단백질분해 또는 다른 세포 과정에 더 안정적이거나 덜 안정적이 될 수 있다. 이러한 변이체 및 이들을 코딩하는 유전자는 폴리펩티드의 반감기를 조절함으로써

폴리 펩티드 복합체 수준을 변경 시키는데 이용 될 수 있다. 예를 들면, 짧은 반감기는 더욱 일시적인 생물학적 효과를 일으킬 수 있고, 유도성 발현 시스템의 일부는 세포 안에 재조합 폴리펩티드 복합체 수준을 더 엄밀하게 조절할 수 있다. Fc 융합 단백질에서, 예를 들면, 면역원성, 반감기, 및 용해도를 포함하는 TGF-베타 슈퍼패밀리 이종다량체 복합체의 하나 또는 그 이상의 활성을 변경시키기 위하여 링커(존재한다면) 및/또는 Fc 부분에 돌연변이를 만들 수 있다.

[0918] 본 명세서의 이종다량체.당업계에 공지된 많은 방법을 사용하여 본 발명의 명세서의 이종다량체를 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 제 1 폴리펩티드 (가령, 변이체 ActRIIB)에 있는 자연 발생적 아미노산을 자유 티올-함유하는 잔기, 이를 테면 시스테인으로 대체하여, 이러한 자유 티올이 제 2 폴리펩티드 (가령, 가령, 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드 또는 상기 제 1 폴리펩티드에 존재하는 것과는 상이한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드)에 있는 또다른 자유 티올-함유하는 잔기와 반응하고, 이황화결합이 제 1 폴리펩티드와 제 2 폴리펩티드들 사이에 형성되도록 함으로써, 비-자연 발생적 이황화결합이 구축될 수 있다. 이형다량체 형성을 촉진시키는 상호작용의 추가 예로는 Kjaergaard *et al.*, WO2007147901에서 설명된 이온 상호작용; Kannan *et al.*, U.S.8,592,562에서 설명된 정전기적 스티어링; Christensen *et al.*, U.S.20120302737에서 설명된 코일드-코일 상호작용; Pack & Plueckthun, (1992) Biochemistry 31: 1579-1584에서 설명된 류진 지퍼; Pack *et al.*, (1993) Bio/Technology 11: 1271-1277에서 설명된 나선-턴-나선 모티프를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 다양한 세그먼트 (segments)의 연계는 가령, 공유 결합 이를 테면 화학적 교차-연계, 펩티드 링커, 이황화물 다리 등을 통하여 얻어지거나, 또는 친화력 상호작용, 이를 테면 아비딘-비오틴 또는 류신 지퍼 기술에 의해 획득될 수 있다.

[0919] 특정 측면들에 있어서, 다량체화 도메인은 상호작용 짝의 하나의 성분을 포함할 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서의 폴리펩티드들은 단백질 복합체들은 제 2 폴리펩티드와 공유 또는 비-공유적으로 연합된 제 1 폴리펩티드를 포함하는 단백질 복합체를 형성할 수 있으며, 이때 제 1 폴리펩티드는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드와 상기 상호작용 짝(pair)의 제 1 구성요소의 아미노산 서열을 포함하며, 그리고 제 2 폴리펩티드는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 상기 제1 폴리펩티드에 존재하는 것과는 상이한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 상호작용 짝의 제 2 구성요소의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 상호작용 짝은 복합체, 구체적으로, 이형이량체 복합체 복합체를 형성하기 위하여 상호작용하는 임의의 2개 폴리펩티드 서열일 수 있지만, 작업 구체예에서는 또한 동형이량체 복합체를 형성하는 상호작용 짝이 이용될 수도 있다. 개선된 성질/활성 이를 테면, 증가된 혈청 반감기를 부여하거나, 또는 개선된 성질/활성을 제공하기 위하여 또 다른 모이어티가 부착된 어댑터로 작용하는 상호작용 짝이 선택될 수 있다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티는 개선된 성질/활성, 이를 테면 개선된 혈청 반감기를 제공하기 위하여 상호작용 짝의 한 성분 또는 양쪽 성분에 부착될 수 있다.

[0920] 상호작용 짝의 제 1 및 제 2 구성요소는 비대칭 짝일 수도 있는데, 이것은 구성요소들이 자가-연합보다는 서로 선호적으로 연합된다는 것을 의미한다. 따라서, 비대칭 상호작용 짝의 제 1 및 제2 구성요소들은 이형이량체 복합체를 만들 수 있다. (가령, 도 1b 참고). 대안으로, 상호작용 쌍은 비유도될 수 있는데, 이것은 상기 쌍의 구성원들이 실제적인 선호 없이 서로 연관되거나 또는 자가-연관될 수 있고, 그리고 따라서, 동일하거나 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있다는 것을 의미한다(가령, 도 1a 참고). 따라서, 비유도된 상호작용 쌍의 첫 번째와 두 번째 구성원은 연관하여 동종이합체성 복합체 또는 이형이합체성 복합체를 형성할 수 있다. 임의선택적으로, 상호작용 짝(가령, 비대칭 짝 또는 비유도 상호작용 짝)의 제 1 구성 요소는 상호작용 짝의 제 2 구성요소와 공유적으로 연합한다. 임의선택적으로, 상호작용 짝(가령, 비대칭 짝 또는 비유도 상호작용 짝)의 제 1 구성 요소는 상호작용 짝의 제 2 구성요소와 비-공유적으로 연합한다.

[0921] 특정한 실례로서, 본 발명은 면역글로불린의 불변 도메인, 예를 들면, 면역글로불린의 CH1, CH2 또는 CH3 도메인 또는 Fc를 포함하는 폴리펩티드에 융합된 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 유도된 Fc 도메인이 본 명세서에서 제공된다. CDC 또는 ADCC 활성을 감소시키는 다른 돌연변이들이 공지되어 있고, 집합적으로 이들 임의의 변이체는 본 명세서에 포함되며, 본 명세서의 이형이량체의 유익한 성분으로 이용될 수 있다. 임의선택적으로, 서열 번호: 13의 IgG1 Fc 도메인은 잔기, 이를 테면 Asp-265, Lys-322, 및 Asn-434 (대응하는 전장 IgG1에 따라 번호매김됨)에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 갖는다. 특정 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 돌연변이 (가령, Asp-265 돌연변이)를 갖는 변이체 Fc 도메인은 야생형 Fc 도메인과 비교하여 Fc 수용체에 대한 결합 능력이 감소된다. 다른 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 돌연변이 (가령, Asn-434 돌연변이)를 갖는 변이체 Fc 도메인은 야생형 Fc 도메인과 비교하여 MHC 부류 I-관련된 Fc-수용체 (FcRN)에 결합하는 능력이 증가된다.

[0922]

인간 IgG1 (G1Fc)의 Fc 부분에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 번호: 13). 접선은 힌지 영역을 나타내며, 직선은 자연 발생적 변이체를 갖는 위치를 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호: 13에 대하여 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다. G1Fc에서 자연 발생적 변이체는 서열 번호: 13에서 이용된 넘버링 체계에 따라 E134D 및 M136L을 포함할 수 있다(Uniprot P01857 참고).

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPFVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK (서열 번호: 13)

```

[0923]

[0924]

인간 IgG2 (G2Fc)의 Fc 부분에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 번호: 14). 접선은 힌지 영역을 나타내며, 이중 밑줄은 이 서열에서 데이터 베이스가 충돌하는 위치를 나타낸다 (UniProt P01859). 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호: 14에 대하여 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

```

1  VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
51  FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS
101 NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
151 SDIAVEWESN GQPENNYKTT PMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
201 CSVMHEALHN HYTQKSLSL SLP GK (서열 번호: 14)

```

[0925]

[0926]

인간 IgG3 (G3Fc)의 Fc 부분에 이용도리 수 있는 2가지 예시 아미노산 서열을 하기에 나타낸다. G3Fc의 힌지 영역은 다른 Fc쇄의 길이의 최대 4배가 될 수 있고, 유사한 17개-잔기 세그먼트를 앞세우고, 3개의 동일한 15개-잔기 세그먼트를 포함한다. 하기에 나타낸 제 1 G3Fc 서열(서열 번호: 15)은 단일 15개-잔기 세그먼트로 구성된 짧은 힌지 영역을 포함하며, 반면 제 2 G3Fc 서열 (서열 번호: 16)은 전장 힌지 영역을 포함한다. 각 경우에서, 접선은 힌지 영역을 나타내며, 직선은 UniProt P01859에 따른 자연 발생적 변이체를 갖는 위치를 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호: 15 및 16에 대하여 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

```

1  EPKSCDTPPP CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
51  VSHEDPEVQF KQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVSV LTVLHQDWLN
101 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
151 TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
201 RWQQGNIFSC SVMHEALHNR FTQKSLSLSP GK (서열 번호: 15)

```

```

1  ELKTPGLGDTT HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK
51  SCDTPPPCPR CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
101 EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVSVLTV LHQDWLNGKE
151 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
201 VKGFYPSDIA VEWESSGQPE NNYNTTPPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
251 QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK (서열 번호: 16)

```

[0927]

[0928]

G3Fc (예를 들면, Uniprot P01860)에서 자연 발생적 변이체들은 서열 번호: 15에 이용된 넘버링 체계로 전환될 때 E68Q, P76L, E79Q, Y81F, D97N, N100D, T124A, S169N, S169del, F221Y를 포함하며, 본 명세서는 이들 변이 중 하나 또는 그 이상을 함유하는 G3Fc 도메인이 포함된 융합 단백질을 제공한다. 또한, 인간 면역글로불린 IgG3 유전자 (*IGHG3*)는 상이한 힌지 길이에 의해 특장화되는 구조적 다형태를 나타낸다[Uniprot P01859]. 특히, 변이체 WIS는 대부분의 V 영역과 모든 CH1 영역이 부족하다. 힌지 영역에 정상적으로 존재하는 11개에 추가하여

위치 7에 여분의 쇠간 이황화결합이 있다. 변이체 ZUC는 대부분의 V 영역, 모든 CH1 영역, 그리고 일부 힌지가 부족하다. 변이체 OMM은 대립형질 형태 또는 또다른 감마 쇠 하위부류를 나타낼 수 있다. 본 명세서는 하나 또는 그 이상의 이들 변이체를 함유하는 G3Fc 도메인이 포함된 추가적인 융합 단백질을 제공한다.

[0929]

인간 IgG4 (G4Fc)의 Fc 부분에 이용될 수 있는 고유한 아미노산 서열은 하기에 예시된다 (서열 번호: 17). 점선은 힌지 영역을 나타낸다. 부분적으로, 본 명세서는 서열 번호: 17에 대하여 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 폴리펩티드를 제공한다.

```

1  ESKYGPPCPSS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ
51  EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
101 YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL
151 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ
201 EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK      (서열 번호: 17)
    
```

[0930]

[0931]

Fc 도메인 안에 다양하게 조작된 돌연변이는 G1Fc 서열 (서열 번호: 13)에 대하여 나타내며, G2Fc, G3Fc, 및 G4Fc에서 유사 돌연변이는 도 4에서 G1Fc와의 배열로부터 유도될 수 있다. 부등한 힌지 길이로 인해, 아이소타입 정렬 (도 4)에 근거된 유사한 Fc 위치는 서열 번호: 13, 14, 15, 그리고 17에서 상이한 아미노산 번호를 소유한다. 힌지, C_H2, 및 C_H3 영역 (가령, 서열 번호: 13, 14, 15, 16, 또는 17)으로 구성된 면역글로불린 서열에서 주어진 아미노산 위치는 Uniprot 데이터베이스와 같이, IgG1 중쇄 불변 도메인 (C_H1, 힌지, C_H2, 및 C_H3 영역으로 구성됨) 전체를 포괄할 때, 동일한 위치가 아닌 상이한 번호로 확인될 것이라는 것을 또한 인지할 수 있을 것이다. 예를 들면, 인간 G1Fc 서열 (서열 번호: 13), 인간 IgG1 중쇄 불변 도메인 (Uniprot P01857), 및 인간 IgG1 중쇄에서 선택된 C_H3 위치 간의 대응성은 다음과 같다.

상이한 넘버링 체계에서 C _H 3 위치의 대응성		
G1Fc (넘버링은 힌지 영역의 첫번째 트레오닌에서 시작한다)	IgG1 중쇄 불변 도메인 (넘버링은 C _H 1에서 시작한다)	IgG1 중쇄 (Kabat et al., 1991*의 EU 넘버링 체계)
Y127	Y232	Y349
S132	S237	S354
E134	E239	E356
K138	K243	K360
T144	T249	T366
L146	L251	L368
N162	N267	N384
K170	K275	K392
D177	D282	D399
D179	D284	D401
Y185	Y290	Y407
K187	K292	K409
H213	H318	H435
K217	K322	K439
* Kabat et al. (eds) 1991; pp. 688-696 in <i>Sequences of Proteins of Immunological Interest</i> , 5 th ed., Vol. 1, NIH, Bethesda, MD.		

[0932]

[0933]

단일 세포계로부터 비대칭 면역글로불린-기반의 단백질의 대량 생산에서 발생하는 문제는 "쇄 연합 문제"로 알

려져 있다. 이중특이적 항체의 생산에서 주로 직면하는 바와 같이,쇄 연합 문제는 상이한 중쇄 및/또는 경쇄가 단일 세포주에서 생성될 때 본질적으로 얻어지는 다수의 조합 중에서 원하는 다중 결합 단백질을 효율적으로 생산하려는 도전에 관한 것이다 [Klein et al (2012) mAbs 4:653-663 참고]. 이 문제는 두 개의 다른 중쇄와 두 개의 다른 경쇄가 동일한 세포에서 생산될 때 가장 심각한데, 이 경우 일반적으로 단 하나만을 원할 때, 총 16 개의 가능한 사슬 조합이 있다 (비록 일부는 동일하지만). 그럼에도 불구하고, 동일한 원리는 오직 2 개의 상이한 (비대칭) 중쇄를 혼입시키는 원하는 다중쇄 융합 단백질의 수율 감소를 설명한다.

[0934] 허용가능한 수율로 바람직한 비대칭 융합 단백질을 생산하기 위해 단일 세포주에서 Fc-함유 융합 폴리펩티드쇄의 바람직한 페어링을 증가시키는 다양한 방법이 당업계에 공지되어있다[예를 들면, Klein et al (2012) mAbs 4:653-663; 및 Spiess et al (2015) Molecular Immunology 67(2A): 95-106 참고]. Fc-함유쇄들의 바람직한 페어링을 얻는 방법은 하전-기반의 페어링 (정전기적 스테어링), "노브-인투-홀(knobs-into-holes)" 입체적 페어링, SEEDbody 페어링, 및 류신 지퍼-기반의 페어링을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.[예를 들면, Ridgway et al (1996) Protein Eng 9:617-621; Merchant et al (1998) Nat Biotech 16:677-681; Davis et al (2010) Protein Eng Des Sel 23:195-202; Gunasekaran et al (2010); 285:19637-19646; Wranik et al (2012) J Biol Chem 287:43331-43339; US5932448; WO 1993/011162; WO 2009/089004, 및 WO 2011/034605 참고 본원에서 기술된 바와 같이, 이들 방법을 이용하여, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 및 또다른, 임의선택적으로 상이한, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드를 포함하는 이종다량체를 만들 수 있다.

[0935] 예를 들면, 이를 테면 Arathoon *et al.*, U.S.7,183,076 및 Carter *et al.*, U.S.5,731,168에서 설명된 바와 같이, 구멍에 맞는 돌기(protuberance-into-cavity) (노브-인투-홀) 상보적 영역을 작제함으로써 특정 폴리펩티드간의 상호작용이 촉진될 수 있다. "돌기(Protuberances)"는 제 1 폴리펩티드 (가령, 제 1 상호작용 짝)의 경계면의 작은 아미노산 측쇄를 더 큰 측쇄 (가령, 티로신 또는 트립토판)로 대체함으로써 구축된다. 상기 돌기에 동일한 또는 더 작은 크기의 상보적 "구멍"은 제 2 폴리펩티드 (가령, 제 2 상호작용 짝)의 경계면에서 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 측쇄 (가령, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체함으로써 임의선택적으로 만든다. 제 1 또는 제 2 폴리펩티드의 경계면에 적절하게 위치되고, 적합한 크기의 돌기 또는 구멍이 존재하는 경우, 인접한 경계면에서 각각 대응하는 구멍 또는 돌기만 제조하면 된다.

[0936] 중성 pH (7.0)에서, 아스파르트산 및 글루탐산은 음으로 하전되며, 리신, 아르기닌 및 히스티딘은 양으로 하전된다. 이들 하전된 잔기를 이용하여 이형이량체 형성을 촉진시키고, 동시에 동형이량체 형성을 방해할 수 있다. 인력 상호작용은 반대 하전 간에 일어나며, 척력 상호작용은 유사한 하전 사이에 발생된다. 부분적으로, 본 명세서에서 공개된 단백질 복합체들은 하전된 경계면 잔기의 부위 지향된 돌연변이유발을 실행함으로써,이형다량체 형성 (가령, 이형이량체 형성)을 촉진시키는 인력 상호작용, 그리고 임의선택적으로 동형이량체 형성 (가령, 동형이량체 형성)을 방해하는 척력 상호작용을 이용한다.

[0937] 예를 들면, IgG1 CH3 도메인 경계면은 도메인-도메인 상호작용: Asp356-Lys439', Glu357-Lys370', Lys392-Asp399', 및 Asp399-Lys409' [제 2 쇠에서 잔기 넘버링은 (')로 표시됨]에 관여하는 4가지 독특한 하전 잔기 짝을 포함한다. IgG1 CH3 영역의 잔기를 지정하기 위해 여기에 사용된 넘버링 체계는 Kabat의 EU 번호 체계에 부합함을 유의해야 한다. CH3-CH3 도메인 상호 작용에 존재하는 2-배 대칭 때문에, 각각의 독특한 상호 작용은 구조에서 두 번 나타난다 (가령, Asp-399-Lys409' 및 Lys409-Asp399'). 야생형 서열, K409-D399'는 이형이량체와 동형이량체 형성을 모두 선호한다. 제 1 쇠에서 전하 극성을 전환시키는 단일 돌연변이 (예 : K409E; 양전하를 음전하로)는 제 1 쇠 동형이량체 형성에 바람직하지 않은 상호 작용을 유도한다. 부적절한 상호작용은 동일한 전하 사이에 발생하는 척력 작용으로 인해 발생한다(음성-음성; K409E-D399'과 D399-K409E'). 제 2 쇠에서 전하 극성을 전환시키는 단일 돌연변이 (D399K'; 음전하를 양전하로)는 제 2 쇠 동형이량체 형성에 바람직하지 않은 상호 작용을 유도한다(K409'-D399K'와 D399K-K409'). 그러나, 동시에 이들 두 돌연변이 (K409E와 D399K')는 이형이량체 형성에 대한 우호적인 상호작용 (K409E-D399K'와 D399-K409')을 유도한다.

[0938] 이형이량체 형성 및 동형이량체 방지에 있어서 정전기 스테어링 효과는 추가적인 전하 잔기의 돌연변이에 의해 추가로 강화될 수 있는데, 이들은 제 2 쇠에서 예를 들면, Arg355 및 Lys360을 포함하는 반대 하전된 잔기와 페어링되거나, 또는 되지 않을 수 있다. 상기 이종다량체의 이종다량체 형성을 향상시키기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있는 가능한 전하 변화 돌연변이를 열거한다.

이형이량체 형성을 강화시키기 위한 짝을 형성하는 하전된 잔기 돌연변이의 예시			
제 1쇄에서 위치	제 1쇄에서 돌연변이	제 2쇄에서 상호작용 위치	제 2쇄에서 대응하는 돌연변이
Lys409	Asp or Glu	Asp399'	Lys, Arg, 또는 His
Lys392	Asp 또는 Glu	Asp399'	Lys, Arg, 또는 His
Lys439	Asp 또는 Glu	Asp356'	Lys, Arg, 또는 His
Lys370	Asp 또는 Glu	Glu357'	Lys, Arg, 또는 His
Asp399	Lys, Arg, 또는 His	Lys409'	Asp 또는 Glu
Asp399	Lys, Arg, 또는 His	Lys392'	Asp 또는 Glu
Asp356	Lys, Arg, 또는 His	Lys439'	Asp 또는 Glu
Glu357	Lys, Arg, 또는 His	Lys370'	Asp 또는 Glu

[0939]

[0940]

일부 구체예들에 있어서, 본 출원의 융합 단백질에서 CH3-CH3 경계면을 만드는 하나 또는 그 이상의 잔기는 하전된 아미노산으로 대체되고, 따라서 상호작용은 정전기적으로 비선호적으로 된다. 예를 들면, 경계면에 있는 양-하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌, 또는 히스티딘)은 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)으로 대체된다. 전술한 치환에 대한 대안으로, 또는 이와 복합되어, 경계면에서 음으로-하전된 아미노산은 양으로-하전된 아미노산으로 대체된다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 아미노산은 원하는 하전 특징을 갖는 비-자연 발생적 아미노산으로 대체된다. 음으로 하전된 잔기 (Asp 또는 Glu)를 His으로 돌연변이시키면, 측쇄 부피가 증가되고, 이는 입체적 문제를 야기할 수 있음을 주지해야 한다. 더욱이, His 양성자 공여자-및 수용자-형태는 국소 환경에 따라 달라진다. 이러한 문제는 설계 전략과 함께 고려되어야 한다. 경계면 잔기는 인간 및 마우스 IgG 하위부류에서 매우 보존되어 있기 때문에, 본 명세서에서 공개된 정전기 스테어링 효과는 인간 및 마우스 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4에 적용될 수 있다. 이 전략은 또한 CH3 도메인 경계면에서 하전되지 않은 잔기를 하전된 잔기로 변형시키는 것으로 확장될 수 있다.

[0941]

부분적으로, 본 명세서는 전하 페어링 (정전기적 스테어링)에 근거하여 상보적으로 작제된 Fc 서열을 이용한 비대칭 Fc-함유 폴리펩티드 쌍들의 바람직한 페어링을 제공한다. 정전 상보성을 갖는 한 쌍의 Fc 서열 중에서 하나는 임의선택적 링커가 있거나 또는 없이, 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드에 임의적으로 융합되어, 변이체 ActRIIB-Fc 또는 변형안된 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드를 만들 수 있다. 이 단일쇄는 원하는 다중-쇄 구조체(가령, 변이체 ActRIIB-Fc 이종다량체) 생성을 선호하는 상기 제 1 Fc 서열에 상보적인 Fc 서열과 함께 선택 세포에서 공동-발현될 수 있다. 정전기적 스테어링에 기반을 둔 본 실시예에서, 서열 번호: 200 [인간 G1Fc(E134K/D177K)] 및 서열 번호: 201 [인간 G1Fc(K170D/K187D)]는 상보적 Fc 서열의 예가 되며, 이때 조작된 아미노산 치환은 이중 밑줄로 나타내며, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 18 또는 서열 번호: 19에 융합될 수 있지만, 이들 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 상보적 Fc 짝이 생성되며, 이는 하기 상보적 hG1Fc 짝(서열 번호: 18 및 19)을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRKEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLKSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 18)

```

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYD TTPPVLDSDG SFFLYSLTLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 19)

```

[0942]

[0943]

부분적으로, 본 명세서는 입체적 상보성에 근거하여 상보적으로 작제된 Fc 서열을 이용한 비대칭 Fc-함유 폴리펩티드 쌍들의 바람직한 페어링을 제공한다. 부분적으로, 본 명세서는 입체적 상보성의 예로써 노브-인투-홀 페어링(knobs-into-holes pairing)을 제공한다. 공간적 상보성을 갖는 한 쌍의 Fc 서열 중에서 하나는 임의선택적 링커가 있거나 또는 없이, 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드에 임의적으로 융합되어, 변이체 ActRIIB-Fc 또는 변형안된 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드를 만들 수 있다. 이 단일 쌍은 원하는 다중-쌍 구조체 생성을 선호하는 제1 Fc에 상보적인 Fc 서열과 함께 선택 세포에서 공동-발현될 수 있다. 노브-인투-홀 대함에 근거된 이러한 실례에서, 서열 번호: 20 [인간 hG1Fc(T144Y)] 및 서열 번호: 21 [인간 hG1Fc(Y185T)]는 상보성 Fc 서열의 실례인데, 여기서 가공된 아미노산 치환은 이중 밑줄 표시되고, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 20 또는 서열 번호:21에 융합될 수 있지만, 둘 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 상보적 Fc 짝이 생성되며, 이는 하기 상보적 hG1Fc 짝(서열 번호: 20 및 21)을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLYCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK (서열 번호: 20)

```

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSG SFFLTSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK (서열 번호: 21)

```

[0944]

[0945]

조작된 이항화결합과 복합된 노브-인투-홀 페어링에 근거한 Fc 상보성의 예는 서열 번호: 22 [hG1Fc(S132C/T144W)] 및 서열 번호: 23 [hG1Fc(Y127C/T144S/L146A/Y185V)]에서 공개된다. 상기 조작된 아미노산 치환은 이중 밑줄로 나타내며, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 22 또는 서열 번호: 23에 융합될 수 있지만, 이들 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 상보적 Fc 짝이 생성되며, 이는 하기 상보적 hG1Fc 짝(서열 번호: 22 및 23)을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK (서열 번호: 22)

```

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLF PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSG SFFLVSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMEAL HNHYTQKSL SLP GK (서열 번호: 23)

```

[0946]

[0947]

부분적으로, 본 명세서는 인간 IgG의 β -가닥 세그먼트와 IgA C_H3 도메인이 서로 맞물리게 되도록 작제된 Fc 서열을 이용한 비대칭 Fc-함유 폴리펩티드 쌍들의 바람직한 페어링을 제공한다. 이러한 방법들은 가닥-교환 조작된(engineered) 도메인 (SEED) C_H3 이형이량체를 이용하여 SEEdbody 융합 단백질이 형성되는 것을 포함한다 [예를 들면, Davis et al (2010) Protein Eng Design Sel 23:195-202 참고]. SEEdbody 상보성을 갖는 한 쌍의 Fc 서열 중에서 하나는 임의선택적 링커가 있거나 또는 없이, 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2

변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드에 임의적으로 융합되어, 변이체 ActRIIB-Fc 또는 변형안된 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드를 만들 수 있다. 이 단일쇄는 원하는 다중-쇄 구조체 생성을 선호하는 제1 Fc에 상보적인 Fc 서열과 함께 선택 세포에서 공동-발현될 수 있다. SEEDbody (Sb) 대합에 근거된 이러한 실례에서, 서열 번호: 29 [hG1Fc(Sb_{AG})] 및 서열 번호: 30 [hG1Fc(Sb_{GA})]은 상보성 IgG Fc 서열의 실례인데, 여기서 IgA Fc로부터 가공된 아미노산 치환은 이중 밑줄 표시되고, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 24 또는 서열 번호: 25에 융합될 수 있지만 둘 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG1Fc, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 Fc 단량체가 생성되며, 이는 하기 상보적 IgG-IgA 쌍(서열 번호: 24 및 25)을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PFRPEVHLLP PSREEMTKNQ VSLTCLARGF
151 YPKDIAVEWE SNGQPENNYK TTPSRQEPSQ GTTTFAVTSK LTVDKSRWQQ
201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK TISLSPGK (서열 번호: 24)

```

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PSEELALNE LVLTCLVKG
151 FYPSDIAVEW ESNGQELPRE KYLTWAPVLD SDGSFFLYSI LRVAEEDWKK
201 GDTFSCSVMH EALHNHYTQK SLDSPGK (서열 번호: 25)

```

[0948]

[0949]

부분적으로, 본 명세서는 Fc C_H3 도메인의 C-말단에 부착된 절단가능한 류신 지퍼 도메인을 갖는 비대칭 Fc-함유 폴리펩티드 쌍의 바람직한 페어링을 제공한다. 류신 지퍼의 부착은 이형이량체성 항체 중쇄들의 선호적 어셈블리를 제공하는데 충분하다. 가령, Wranik et al (2012) J Biol Chem 287:43331-43339 참고. 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 류신 지퍼-형성 가닥에 부착된 Fc 서열 쌍중 하나는 임의선택적 링커가 있거나 또는 없이, 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드에 임의적으로 융합되어, 변이체 ActRIIB-Fc 또는 변형안된 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드를 만들 수 있다. 이 단일쇄는 원하는 다중-쇄 구조체 생성을 선호하는 상보적 류신 지퍼-형성 가닥에 부착된 Fc 서열과 함께 선택 세포에서 공동-발현될 수 있다. 정제 후 박테리아 엔도단백질분해효소 Lys-C로 이 구조체의 단백질분해성 절단으로 류신 지퍼 도메인이 방출되며, 고유의 Fc의 구조와 동일한 Fc 구조체가 생성된다. 류신 지퍼 페어링에 기반을 둔 본 실시예에서, 서열 번호: 26 [hG1Fc-Ap1 (산성)] 및 서열 번호: 27 [hG1Fc-Bp1 (염기성)]는 상보적 IgG Fc 서열의 예가 되며, 이때 조각된 상보적 류신 지퍼 서열은 밑줄로 표시되며, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 야생형 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 27에 융합될 수 있지만, 이들 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG1Fc, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc에 임의선택적 링커와 함께 또는 링커없이 부착된 류신 지퍼-형성 서열 (도 4)은 하기 상보적 류신 지퍼-형성 쌍(서열 번호: 26 및 27)에 이용될 수 있는 Fc 단량체를 만들 수 있음을 인지할 것이다.

[0950]

[0951]

[0952]

[0953]

[0954]

[0955]

[0956]

[0957]

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTL PSEELALNE LVLTCLVKG
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRRWQQGNV
201 FSCSVMH EALHNHYTQKLS LSPGKGSAQ LEKELQALEK ENAQLEWELQ
251 ALEKELAQGA T (서열 번호: 26)

```

```

1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK

```


[0958] 101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
 [0959] 151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 [0960] 201 FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSAQ LKKKLQALKK KNAQLKWKLO
 [0961] 251 ALKKLAQGA T (서열 번호: 27)

[0962] 부분적으로, 본 명세서는 원하는 이형 종의 정제를 용이하게 하기 위하여, Fc 도메인에 추가 돌연변이와 함께 복합되어, 상기 기술된 방법에 의하여 비대칭 Fc-함유 폴리펩티드 쌍의 바람직한 페어링을 제공한다. 실시예는 하나의 Fc-함유 폴리펩티드 쌍에서 2개의 음전하 아미노산(아스파르트산 또는 글루탐산)과 상보적 Fc-함유 폴리펩티드 쌍에서 2개의 양전하 아미노산(가령, 아르기닌)의 추가 치환과 함께 (서열 번호: 28-29), 서열 번호: 22 및 23에 기재된 바와 같이, 조작된 이황화결합과 복합하여 노브-인트루-홀 페어링에 기초하여 Fc 도메인의 상보성을 이용한다. 이러한 4 가지 아미노산 치환은 등전점 또는 순(net) 분자 전하의 차이에 기초하여, 이중 폴리펩티드 혼합물로부터 원하는 이중(heteromeric) 융합 단백질의 선택적 정제를 용이하게 한다. 상기 조작된 아미노산 치환은 이중 밀줄로 나타내며, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 28 또는 서열 번호: 29에 융합될 수 있지만, 이들 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 상보적 Fc 쌍이 생성되며, 이는 하기 상보적 hG1Fc 쌍(서열 번호: 28-29)을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNQKEYKCK
 101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTENQ VSLWCLVKGF
 151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 201 FSCSVMEAL HNHYTQDSLS LSPGK (서열 번호: 28)
 1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNQKEYKCK
 101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF
 151 YPSDIAVEWE SRGQPENNYK TTPPVLDSSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 201 FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 29)

[0963]

[0964] 또다른 실시예는 하나의 Fc-함유 폴리펩티드 쌍 (서열 번호: 30)의 위치 213에서 히스티딘을 아르기닌으로 치환과 함께, 서열 번호: 22-23에 기술된 바와 같이, 조작된 이황화결합과 복합된 노브-인트루-홀 페어링에 기초한 Fc 도메인의 상보성과 관련된다. 이 치환 (Kabat et al.의 번호매김 시스템에서 H435R)은 단백질 A에 대한 친화력 차이에 근거하여 바람직하지 못한 동종이량체로부터 원하는 이종이량체의 분리를 용이하게 한다. 조작된 아미노산 치환은 이중 밀줄로 나타내며, 그리고 이 구조체의 제 1 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 제 2 변이체 ActRIIB 폴리펩티드, 또는 변형안된 ActRIIB 폴리펩티드는 서열 번호: 30 또는 서열 번호: 23에 융합될 수 있지만, 이들 모두에 융합되지는 않는다. 고유의 hG1Fc, 고유의 hG2Fc, 고유의 hG3Fc, 및 고유의 hG4Fc 간에 아미노산 동일성 수준이 높다면, hG2Fc, hG3Fc, 또는 hG4Fc의 대응하는 위치에서 아미노산 치환 (도 4)으로 상보적 Fc 쌍이 생성되며, 이는 서열 번호:30(하기)과 서열 번호:23의 상보적 hG1Fc 쌍을 대신하여 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNQKEYKCK
 101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF
 151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
 201 FSCSVMEAL HNRYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 30)

[0965]

[0966] Fc 도메인 안에 다양하게 조작된 돌연변이는 G1Fc 서열 (서열 번호: 13)에 대하여 상기에 나타낸다. G2Fc,

G3Fc, 및 G4Fc에서 유사 돌연변이는 도 4에서 G1Fc와의 배열로부터 유도될 수 있다. 부등한 힌지 길이로 인해, 아이소타입 정렬 (도 4)에 근거된 유사한 Fc 위치는 다음의 표에 요약된 바와 같이, 서열 번호: 13, 14, 15, 16, 그리고 17에서 상이한 아미노산 번호를 소유한다.

인간 Fc 아이소 타입의 C _H 3 위치 간의 상관 관계*			
IgG1	IgG4	IgG2	IgG3
서열 번호: 13	서열 번호: 17	서열 번호: 14	서열 번호: 15
번호매김은 THT...에서 시작한다	번호매김은 ESK...에서 시작한다	번호매김은 VEC...에서 시작한다	번호매김은 EPK...에서 시작한다
Y127	Y131	Y125	Y134
S132	S136	S130	S139
E134	E138	E132	E141
K138	K142	K136	K145
T144	T148	T142	T151
L146	L150	L144	L153
N162	N166	N160	S169
K170	K174	K168	N177
D177	D181	D175	D184
D179	D183	D177	D186
Y185	Y189	Y183	Y192
K187	R191	K185	K194
H213	H217	H211	R220
K217	K221	K215	K224
* 도 4에 나타난 다중 서열 정렬에 기초한 번호매김			

[0967]

[0968]

융합 단백질의 상이한 요소들(가령, 면역글로불린 Fc 융합 단백질)은 원하는 기능성과 일관된 방식으로 정렬될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드 도메인은 이종성 도메인의 C 말단에 배치될 수 있거나, 또는 대안으로, 이종성 도메인은 ActRIIB 폴리펩티드 도메인의 C 말단에 배치될 수 있다. ActRIIB 폴리펩티드 도메인과 이종성 도메인은 융합 단백질 내에서 인접할 필요가 없고, 그리고 추가 도메인 또는 아미노산 서열이 어느 한쪽 도메인의 C-또는 N 말단에 또는 이들 도메인 사이에 포함될 수 있다.

[0969]

예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드는 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있다. B 부분은 ActRIIB 폴리펩티드 도메인에 상응한다. A와 C 부분은 독립적으로 0, 1, 또는 하나 이상의 아미노산일 수 있고, A와 C 부분 모두 존재하는 경우 B에 대하여 이종성(heterologous)이다. A 및/또는 C 부분은 B 부분에 링커 서열을 경유하여 부착될 수 있다. 링커는 글리신 (가령, 2-10개, 2-5개, 2-4개, 2-3개 글리신 잔기)이 많거나, 또는 글리신과 프롤린 잔기가 많을 수 있고, 예를 들면, 트레오닌/세린 및 글리신의 단일 서열 또는 트레오닌/세린 및/또는 글리신의 반복 서열을 포함할 수 있고, 가령, GGG (서열 번호: 261), GGGG (서열 번호: 262), TGGGG (서열 번호: 263), SGGGG (서열 번호: 264), TGGG (서열 번호: 265), 또는 SGGG (서열 번호: 266) 단일항(singlets), 또는 반복부(repeats)를 포함할 수 있다. 특정 구체예들에 있어서, ActRIIB 융합 단백질은 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있는데, 이때 A는 리더(신호) 서열이며, B는 ActRIIB 폴리펩티드 도메인으로 구성되며, 그리고 C는 생체내 안정성, 생체내 반감기, 취급/투여, 조직 국소화 또는 분포, 단백질 복합체 형성, 및/또는 정제 중 하나 또는 그 이상을 강화하는 폴리펩티드 부분이다. 특정 구체예들에 있어서, ActRIIB 융합 단백질은 A-B-C 형태로 아미노산 서열을 포함할 수 있는데, 이때 A는 TPA 리더 서열이며, B는 ActRIIB 수용체 폴리펩티드 도메인으로 구성되며, 그리고 C는 면역글로불린 Fc 도메인이다.

- [0970] 특정 구체예들에 있어서, 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드는 이 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 안정시킬 수 있는 하나 또는 그 이상의 변형을 내포한다. 예를 들면, 이러한 변형은 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 시험관내 반감기를 강화시키고, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 순환 반감기를 강화시키고 및/또는 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 단백질분해를 감소시킨다. 이러한 안정화 변형에는 융합 단백질 (예를 들면, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 도메인 및 안정화제 도메인을 포함하는 융합 단백질), 당화 부위의 변형 (예를 들면, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드에 당화 부위 추가 포함), 및 탄수화물 모이어티의 변형 (예를 들면, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드로부터 탄수화물 모이어티 제거 포함)이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 융합 단백질의 경우, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 이러한 IgG 분자 (예를 들어, Fc 도메인)와 같은 안정화 도메인에 융합된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "안정화 도메인"은 융합 단백질인 경우 융합 도메인 (가령, Fc 도메인)을 지칭하고, 뿐만 아니라 비단백질성(nonproteinaceous) 변형 이를 테면 탄수화물 모이어티, 또는 비단백질성 폴리머, 이를 테면 폴리에틸렌 글리콜을 또한 포함한다.
- [0971] 특정 구체예들에서, 본 발명은 다른 단백질로부터 단리된, 또는 그렇지 않으면, 다른 단백질이 실질적으로 존재하지 않는, 이용 가능한 단리된 및/또는 정제된 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 만든다.
- [0972] 특정 구체예들에서, 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드 (변형안된 또는 변형된)는 당분야에 공지된 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다. 예를 들면, 이러한 ActRIIB 폴리펩티드는 표준 단백질 화학 기술, 예를 들면, Bodansky, M. Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, Berlin (1993) 및 Grant G. A. (ed.), Synthetic Peptides: A User's Guide, W. H. Freeman and Company, New York (1992)에서 설명된 것들을 이용하여 합성될 수 있다. 이에 더하여, 자동화된 펩티드 합성장치는 상업적으로 가용하다 (가령, Advanced ChemTech Model 396; Milligen/Bioscience 9600). 대안으로, 상기 ActRIIB 폴리펩티드, 이의 단편 또는 이의 변이체들은 당분야에 공지된 다양한 발현 시스템 [가령, 대장균(E. coli), 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, COS 세포, 벡로로바이러스]을 이용하여 재조합적으로 만들어질 수 있다(하기 참고). 추가 구체예에서, 변형된 또는 변형되지 않은 ActRIIB 폴리펩티드는 예로서, 프로테아제, 예를 들면, 트립신, 서물리신, 키모트립신, 펩신, 또는 대합된 염기성 아미노산 전환 효소 (PACE)를 이용함으로써 자연 발생적 또는 재조합적으로 생산된 전장 ActRIIB 폴리펩티드의 소화에 의해 생산될 수 있다. 단백질분해가능한 절단 부위는 컴퓨터 분석(시판되는 소프트웨어, 가령, MacVector, Omega, PCGene, Molecular Simulation, Inc.)을 이용하여 식별해낼 수 있다. 대안으로, 이러한 ActRIIB 폴리펩티드는 이를 테면 당분야에 공지된 표준 기술, 이를 테면 화학적 절단(가령, 시아노겐 브롬화물, 히드록실아민)에 의해 자연 발생적 또는 재조합적으로 생산된 전장의 ActRIIB 폴리펩티드로부터 만들어질 수 있다.
- [0973] 3. ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산
- [0974] 특정 양태에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 임의의 변이체를 포함하여, 상기 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)중 임의의 것을 인코딩하는 단리된 및/또는 재조합 핵산을 제공한다. 예를 들면, 서열 번호: 4은 자연 발생적 ActRIIB 전구체 폴리펩티드를 인코딩하며, 서열 번호: 3는 가용성 ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩한다. 대상 핵산은 단일-가닥이거나 또는 이중 가닥일 수 있다. 이러한 핵산은 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. 이들 핵산은 예를 들면, ActRIIB 폴리펩티드를 만드는 방법, 또는 직접적인 치료 물질(가령, 유전자 요법 방법)으로써 이용될 수 있다.
- [0975] 특정 양태에서, ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산은 서열 번호: 3의 변이체인 핵산을 포함하는 것으로 이해된다. 변이체 뉴클레오타이드 서열은 하나 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 치환, 부가 또는 결실에 의해 다른 서열, 예를 들면, 대립형질 변이체를 포함하고; 그리고, 이런 이유로, 서열 번호: 4의 뉴클레오타이드 서열과 상이한 코딩 서열을 포함한다.
- [0976] 특정 구체예들에서, 본 발명은 서열 번호: 3에 대하여 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 단리된 또는 재조합 핵산 서열을 제공한다. 당업자는 서열 번호: 3, 그리고 서열 번호: 3의 변이체에 상보적인 핵산 서열 또한 본 발명의 범위 안에 있음을 인지할 수 있을 것이다. 추가 구체예들에서, 본 발명의 핵산 서열은 단리되거나, 재조합되거나, 및/또는 이중성 뉴클레오타이드 서열에 융합되거나 또는 DNA 라이브러리 안에 있을 수 있다.
- [0977] 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서 핵산은 또한, 고도로 엄격한 조건 하에, 서열 번호: 3에서 지정된 뉴클레오타이드 서열, 서열 번호: 3의 보체 서열, 또는 이들의 단편에 혼성화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 상기에서 논의된 바와 같이, 당업자는 DNA 혼성화를 촉진시키는 적절한 엄격 조건은 가변적일 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 당업자는 DNA 혼성화를 촉진시키는 적절한 엄격 조건은 가변적일 수 있다는 것을 용이하게

이해할 것이다. 예를 들면, 6.0 x 염화나트륨/구연산나트륨 (SSC)에서 약 45 °C에서 혼성화, 이어서 50 °C에서 2.0 x SSC의 세척으로 실행할 수 있다. 예를 들면, 세척 단계에서 염 농도는 50 °C에서 약 2.0 x SSC의 낮은 염격성으로부터 50 °C에서 0.2 x SSC의 높은 염격성에서 선택될 수 있다. 또한, 세척 단계의 온도는 약 22 °C의 낮은 염격성 조건으로부터 약 65 °C의 높은 염격성 조건으로 증가될 수 있다. 온도 및 염이 변화될 수 있거나, 또는 다른 변수가 변화되는 동안 온도 또는 염 농도는 일정하게 유지될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명은 실온에서 6 x SSC의 낮은 염격성 조건하에 혼성화되고, 이어서 실온에서 2 x SSC에서 세척된 핵산을 제공한다.

[0978] 유전자 코드에서 축중성으로 인해 서열 번호: 3에서 진술된 바와 같은 핵산과 상이한 단리된 핵산 역시 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들면, 다수의 아미노산이 하나 이상의 삼중항으로 지정된다. 동일한 아미노산을 특정하는 코돈, 또는 동의코돈 (예를 들면, CAU와 CAC는 히스티딘의 경우 동의코돈임)으로 이 단백질의 아미노산 서열에 영향을 주지 않은 "침묵(silent)" 돌연변이가 된다. 그러나, 포유류 세포 중에 본 단백질의 아미노산 서열의 변화를 유도하는 DNA 서열 다형성이 존재할 것으로 기대된다. 당업자는 특정 단백질을 코딩하는 핵산의 하나 이상의 뉴클레오티드 (뉴클레오티드의 최대 약 3 내지 5 %)에서의 이러한 변이가 자연 대립 유전자 변이로 인해 주어진 종의 개체들 사이에 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 임의의 모든 이런 뉴클레오티드 변이 및 결과의 아미노산 다형성은 본 발명의 범위 안에 있다.

[0979] 일정한 구체예에서, 본 발명의 재조합 핵산은 발현 구조체 내에서 하나 또는 그 이상의 조절 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 조절 뉴클레오티드 서열은 일반적으로, 발현에 이용된 숙주 세포에 적합할 것이다. 다양한 숙주 세포에 있어서 다수 유형의 적절한 발현 벡터 및 적합한 조절 서열이 당분야에 공지되어 있다. 전형적으로, 전술한 하나 또는 그 이상의 조절 뉴클레오티드 서열은 프로모터 서열, 리더 또는 신호 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 개시 및 종료 서열, 해독 개시 및 종료 서열, 및 인핸서 또는 활성자 서열을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 당분야에 공지된 구성 또는 유도성 프로모터는 본 발명에서 고려된다. 상기 프로모터는 자연 발생적 프로모터이거나, 또는 하나 이상의 프로모터 요소들이 복합된 하이브리드 프로모터일 수 있다. 발현 구조체는 세포 안 에피솜 상에, 이를 테면 플라스미드로 존재하거나, 또는 발현 구조체는 염색체 안에 삽입될 수 있다. 바람직한 구체예들에 있어서, 발현 벡터는 선택가능한 표지 유전자를 포함하여, 형질전환된 숙주 세포의 선별이 가능하다. 선택가능한 표지 유전자는 당분야에 공지되어 있으며, 이용되는 숙주 세포에 따라 가변적일 것이다.

[0980] 본 발명의 특정 양상에서, 주체 핵산은 ActRIIB 폴리펩티드 폴리펩티드를 인코딩하고 최소한 하나의 조절 서열에 작동가능하게 연결된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터에서 제공된다. 조절 서열은 당분야에서 인식되고, 그리고 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 발현을 주도하도록 선별된다. 따라서, 용어 조절 서열은 프로모터, 인핸서, 및 기타 발현 조절 요소들을 포함한다. 예시적인 조절 서열은 Goeddel; *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Academic Press, San Diego, CA (1990)에서 설명되고 있다. 가령, 자신에게 작동가능하게 연결될 때 DNA 서열의 발현을 제어하는 임의의 매우 다양한 발현 제어 서열이 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA 서열을 발현하기 위해 이들 벡터에서 이용될 수 있다. 이러한 유용한 발현 조절 서열은, 예를 들면, SV40의 초기 및 후기 프로모터, tet 프로모터, 아데노바이러스 또는 사이토메갈로 바이러스 즉각 초기 프로모터, RSV 프로모터, lac 시스템, trp 시스템, TAC 또는 TRC 시스템, T7 RNA 중합효소에 의해 발현이 지시되는 T7 프로모터, 파아지 람다의 주요 오퍼레이터 및 프로모터 영역, fd 피복 단백질의 조절 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 글리콜분해 효소의 프로모터, 산 포스파타제의 프로모터, 가령, Pho5, 효모 α -메이팅 인자들의 프로모터, 베콜로바이러스 시스템의 폴리헤드론 프로모터, 또는 진핵 세포 또는 이의 바이러스의 발현을 제어하는 것으로 알려진 기타 서열, 및 다양한 이의 조합들을 포함한다. 발현 벡터의 설계는 형질전환된 숙주 세포의 선택 및/또는 발현되기를 원하는 단백질의 유형과 같은 인자에 좌우될 수 있음을 알아야 한다. 더욱이, 벡터의 복사체 수, 복사체 수를 조절하는 능력, 그리고 이 벡터에 의해 인코딩되는 임의의 다른 단백질, 가령, 항생제 표지 등의 발현이 또한 고려된다.

[0981] 본 발명의 재조합 핵산은 원핵 또는 진핵 세포 (효모, 조류, 곤충 또는 포유류), 또는 이들 모두에서 발현하는데 적합한 벡터에 클론된 유전자 또는 이의 일부분을 결합시킴으로써 만들어질 수 있다. 재조합 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 생산을 위한 발현 수송체는 플라스미드 및 다른 벡터를 포함한다. 예를 들면, 적합한 벡터는 다음의 유형의 플라스미드를 포함한다: 원핵 세포, 이를 테면 대장균에서 발현을 위한 pBR322-유도된 플라스미드, pEMBL-유도된 플라스미드, pEX-유도된 플라스미드, pBTac-유도된 플라스미드 및 pUC-유도된 플라스미드.

[0982] 일부 포유류 발현 벡터는 박테리아에서 벡터의 증식을 실행하는 원핵(prokaryotic) 서열과 진핵 세포에서 발현

된 진핵(eukaryotic) 전사 단위를 모두 포함한다. pcDNA1/amp, pcDNA1/neo, pRc/CMV, pSV2gpt, pSV2neo, pSV2-dhfr, pTk2, pRSVneo, pMSG, pSVT7, pko-neo 및 pHyg 유도된 벡터는 진핵 세포의 형질감염에 적합한 포유류 발현 벡터의 예들이다. 이들 벡터중 일부는 박테리아 플라스미드, 이를 테면 pBR322의 서열로 변형되어, 진핵 세포와 원핵 세포 모두에서 복제 및 약물 저항성 선별이 가능하다. 대안으로, 바이러스, 이를 테면 소의 유두종 바이러스 (BPV-1), 또는 Epstein-Barr 바이러스 (pHEBo, pREP-유도된 그리고 p205)의 유도체들이 진핵 세포에서 단백질의 일시적 발현에 이용될 수 있다. 다른 바이러스 (레트로바이러스 포함) 발현 시스템의 예는 하기 유전자 요법 운반 시스템의 설명에서 찾아볼 수 있다. 플라스미드의 준비 및 숙주 유기체의 형질전환에 이용되는 다양한 방법들이 당분야에 공지되어 있다. 원핵 세포와 진핵 세포 모두에 적합한 다른 발현 시스템, 뿐만 아니라 전반적인 재조합 과정은 *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) Chapters 16 and 17.을 참고한다. 일부 경우들에 있어서, 벡클로바이러스 발현 시스템의 사용에 의해 재조합 폴리펩티드를 발현시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 벡클로바이러스 발현 시스템의 예로는 pVL-유도된 벡터 (이를 테면 pVL1392, pVL1393 및 pVL941), pAcUW-유도된 벡터 (이를 테면 pAcUW1), 및 pBlueBac-유도된 벡터 (이를 테면 β -gal 함유 pBlueBac III)을 포함한다.

[0983] 바람직한 구체예에서, 벡터, 예를 들면, Pcmv-스크립트 벡터 (Stratagene, La Jolla, Calif.), pcDNA4 벡터 (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) 및 pCI-neo 벡터 (Promega, Madison, Wisc.)는 CHO 세포에서 대상 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 생산하도록 설계될 것이다. 명백한 바와 같이, 주체 유전자 구조체는 예로서, 정제를 위한 융합 단백질 또는 변이체 단백질을 비롯한 단백질을 생산하기 위해, 배양액에서 증식된 세포에서 대상 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 발현을 유발하는데 이용될 수 있다.

[0984] 본 발명은 하나 또는 그 이상의 ActRIIB 폴리펩티드들에 대한 코딩 서열(가령, 서열 번호:4)이 포함된 재조합 유전자로 형질감염된 숙주 세포에 또한 관계한다. 상기 숙주 세포는 임의의 원핵 세포 또는 진핵 세포일 것이다. 예를 들면, 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드는 박테리아 세포, 이를 테면 *대장균*, 곤충 세포 (가령, 벡클로 바이러스 발현 시스템을 이용), 효모, 또는 포유류 세포에서 발현될 수 있다. 당업자들에게는 다른 적합한 숙주 세포들이 또한 알려져 있다.

[0985] 따라서, 본 발명은 대상 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 생산하는 방법과 더욱 관련된다. 가령, ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩하는 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포는 ActRIIB 폴리펩티드의 발현이 발생하도록 허용하는 적절한 조건 하에 배양될 수 있다. 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 분리되고, 이 ActRIIB 폴리펩티드를 함유하는 세포와 배지 혼합물로부터 분리될 수 있다. 대안으로, 상기 ActRIIB 폴리펩티드는 세포질 내 또는 막 분획 내에 보유될 수 있고, 세포는 수거되고, 용해되고, 단백질은 분리될 수 있다. 세포 배양물은 숙주 세포, 배지 및 다른 부산물을 포함한다. 세포 배양에 적합한 배지는 당분야에 공지되어 있다. 대상 ActRIIB 폴리펩티드들은 이온-교환 크로마토그래피, 겔 여과 크로마토그래피, 한외여과, 전기영동, ActRIIB 폴리펩티드의 특정 에피토프에 특이적인 항체를 이용한 면역친화력 정제를 포함하는 단백질을 정제하는데 공지된 기술을 이용하여, 세포 배양 배지, 숙주 세포, 또는 이 둘 모두로부터 분리될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드는 폴리펩티드는 정제를 용이하게 하는 도메인을 함유하는 융합 단백질이다.

[0986] 다른 구체예에서, 재조합 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 원하는 부분의 N 말단에서 정제 리더 서열, 예를 들면, 폴리-(His)/엔테로키나아제 개열 부위 서열을 코딩하는 융합 유전자는 Ni^{2+} 금속 수지를 이용한 친화성 크로마토그래피에 의한 발현된 융합 단백질의 정제를 허용할 수 있다. 이후, 정제 리더 서열은 정제된 ActRIIB 폴리펩티드 및 이의 이중다량체를 제공하기 위해, 엔테로키나아제로 처리에 의해 차후 제거될 수 있다(가령, Hochuli et al., (1987) *J. Chromatography* 411:177; and Janknecht et al., *PNAS USA* 88:8972 참고).

[0987] 융합 유전자를 만드는 기술은 공지되어 있다. 기본적으로, 상이한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다양한 DNA 단편의 결합은 결합을 위한 블런트-단부 또는 스테거(stagger)-단부를 이용, 적절한 말단을 제공하기 위한 제한 효소 절단, 바람직하지 못한 결합 및 효소적 결합을 피하기 위하여 적절한 알칼리 포스포타제 처리와 같은 코헤시브 단부(cohesive ends)의 메우기를 이용하는 통상의 기술에 따라 실행된다. 또다른 구체예에서, 융합 유전자는 자동화된 DNA 합성기가 포함된 통상적인 기술에 의해 합성될 수 있다. 대안으로, 유전자 단편들의 PCR 증폭은 2개의 연속 유전자 단편 간에 상보적 오버행(overhangs)을 만드는 앵커 프라이머를 이용하여 실행되고, 후속적으로 어닐링시켜 키메라 유전자 서열을 만들 수 있다 (예를 들면, *Current Protocols in Molecular Biology*, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons: 1992 참고).

[0988] 4. 스크리닝 분석

- [0989] 특정 양태에서, 본 발명은 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드의 항진제 또는 길항제인 화합물(물질)을 동정하는데 대상 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 (가령, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드)를 이용하는 것에 관계한다. 이 스크리닝을 통하여 확인된 화합물은 조직, 이를 테면 뼈, 연골, 근육, 지방, 및/또는 뉴런을 조작하는 이들의 능력, 조직 성장을 조절하는 이들의 능력을 평가하기 위하여 테스트될 수 있다. 임의선택적으로, 이들 화합물은 생체 내에서 조직 성장을 조절하는 능력을 평가하기 위하여, 동물 모델에서 추가 테스트될 수 있다.
- [0990] 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 표적으로 함으로써, 조직 성장을 조절하는 치료 물질을 스크리닝하는 다수의 접근법이 있다. 특정 구체예들에서, 뼈, 연골, 근육, 지방, 및/또는 뉴런의 성장에서 ActRIIB-중재된 효과를 교란시키는 물질을 동정하기 위하여 화합물들의 고효율 스크리닝이 수행될 수 있다. 특정 구체예들에서, 이 분석은 ActRIIB 폴리펩티드가 이의 결합 파트너, 이를 테면 ActRIIB 리간드 (가령, 액티빈, Nodal, GDF8, GDF11 또는 BMP7)에 결합하는 것을 특이적으로 억제 또는 감소시키는 화합물을 스크리닝 및 동정하기 위하여 실행된다. 대안으로, 상기 분석은 ActRIIB 폴리펩티드가 이의 결합 단백질, 이를 테면 ActRIIB 리간드에 대한 결합을 향상시키는 화합물을 동정하는데 사용될 수 있다. 추가 구체예에서, ActRIIB 폴리펩티드와 상호 작용하는 능력에 의해 이 화합물이 동정될 수 있다.
- [0991] 다양한 분석 포맷이 충분할 것이며, 본원 명세서에 비추어 여기에 명백하게 기술되지 않은 것들은 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 테스트 화합물 (물질)은 임의의 조합적 화학 방법에 의해 생성 될 수 있다. 대안으로, 본 화합물은 생체내 또는 시험관내에서 합성된 자연 발생 생체 분자 일 수 있다. 조직 성장의 조절자로서 작용하는 능력에 대하여 테스트되는 화합물 (물질)은 예를 들어, 박테리아, 효모, 식물 또는 다른 유기체 (예 : 천연 생물)에 의해 생성될 수 있고, 화학적으로 만들어질 수 있거나 (예 펩티도모방체를 포함하는 소분자), 또는 재조합 적으로 생산 될 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 테스트 화합물은 비-펩티드 유기 분자, 펩티드, 폴리펩티드, 펩티드 모방체, 당, 호르몬 및 핵산 분자를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 테스트 물질은 분자량이 약 2,000 달톤 미만인 작은 유기 분자이다.
- [0992] 본 발명의 테스트 화합물은 단일의 별개 엔티티로 제공되거나, 또는 조합 화학에 의해 만들어진, 더 큰 복합체 라이브러리로 제공될 수 있다. 이들 라이브러리는 예를 들어, 알코올, 알킬 할로겐화물, 아민, 아마이드, 에스테르, 알데히드, 에테르 및 다른 부류의 유기 화합물을 포함 할 수 있다. 테스트 화합물을 테스트 시스템에 제시하는 것은 분리된 형태 또는 화합물의 혼합물로서, 특히 초기 스크리닝 단계에서 제시할 수 있다. 임의선택적으로, 상기 화합물은 임의로 다른 화합물로 유도체화 될 수 있고, 이 화합물의 단리를 용이하게 하는 유도체화 기를 가질 수 있다. 유도체화기의 비-제한적인 예는 바이오틴, 플루오레세인, 디옥시게닌, 녹색 형광 단백질, 동위 원소, 폴리히스티딘, 자성 비드, 글루타티온 S-전이효소(GST), 광활성 가교제 또는 이들의 임의 조합물을 포함한다.
- [0993] 화합물 및 천연 추출물의 라이브러리를 테스트하는 많은 약물-스크리닝 프로그램에서, 주어진 시간 동안 조사되는 화합물의 수를 최대화하기 위해서는 고-처리량 분석이 바람직하다. 정제되거나 반-정제된 단백질로 유도될 수 있는 것과 같이, 세포가 없는 시스템에서 수행되는 분석은 테스트 화합물에 의해 중재되는 분자 표적의 신속한 개발 및 변경의 상대적으로 용이한 탐지를 가능하게 하기 위해 생성 될 수 있다는 점에서 종종 "1 차" 스크린으로 선호된다. 더욱이, 테스트 화합물의 세포 독성 또는 생물이용성의 효과는 시험관 시스템에서 일반적으로 무시될 수 있지만, 대신 이 분석은 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 (가령, ActRIIB 리간드) 간의 결합 친화력의 변경으로 현시될 수 있는, 분자 표적 상에 약물의 효과에 주로 집중한다.
- [0994] 단지 설명하기 위해, 본 발명의 예시적인 스크리닝 분석에서, 목적 화합물은 분석 의도에 적합하다면, ActRIIB 폴리펩티드 리간드에 통상적으로 결합 할 수 있는, 분리 및 정제된 ActRIIB 폴리펩티드에 접촉시킨다. 상기 화합물과 ActRIIB 폴리펩티드의 혼합물에 ActRIIB 리간드를 함유하는 조성물을 추가한다. ActRIIB/ActRIIB 리간드 복합체의 탐지 및 정량화는 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 사이에 복합체 형성을 억제(또는 강화)하는데 있어서 이 화합물의 효과를 측정하는 수단을 제공한다. 화합물의 효능은 다양한 농도의 테스트 화합물을 사용하여 얻은 데이터로부터 용량-반응 곡선을 생성함으로써 평가할 수 있다. 더욱이, 대조 분석을 수행하여 비교를 위한 기준을 제공할 수도 있다. 예를 들면, 대조군 분석에서, 단리 및 정제된 ActRIIB/ActRIIB 리간드가 ActRIIB 폴리펩티드를 함유하는 조성물에 첨가되고, ActRIIB/ActRIIB 리간드 복합체의 형성은 테스트 화합물의 부재하에 정량화된다. 일반적으로, 반응물이 혼합되는 순서는 다양할 수 있고, 동시에 혼합될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 정제된 단백질 대신에, 세포 추출물 및 용해물을 사용하여 적절한 무-세포 검정 시스템을 만들 수 있다.
- [0995] 상기 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 사이에 복합체 형성은 다양한 기술에 의해 탐지될 수 있다. 예

를 들면, 복합체 형성의 조절은 예를 들면, 탐지가능하도록 라벨된 단백질 이를 테면 방사능라벨된 (가령, ^{32}P , ^{35}S , ^{14}C 또는 ^3H), 형광으로 라벨된 (가령, FITC), 또는 효소적으로 라벨된 ActRIIB 폴리펩티드 또는 이의 결합 단백질을 이용하거나, 면역분석에 의해, 또는 크로마토그래피 탐지에 의해 정량화될 수 있다.

[0996] 특정 구체예들에 있어서, 본 발명은 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 간에 상호작용을 직접적으로, 또는 간접적으로 측정함에 있어서, 형광 편광 분석 및 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 분석의 이용을 고려한다. 더욱이, 다른 방식의 탐지, 이를 테면 광학 도파관(waveguides) (PCT 공개 WO 96/26432 및 U.S. Pat. No. 5,677,196), 표면 플라스몬 공명 (SPR), 표면 전하 센서, 및 표면력 센서등은 본 발명의 많은 구체예에 양립가능하다.

[0997] 더욱이, 본 명세서는 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 사이의 상호작용을 파괴 또는 강화시키는 물질들을 동정하기 위한 "2-하이브리드 분석"으로 알려진 상호작용 트랩 분석의 사용을 고려한다. 가령, U.S. Pat. No. 5,283,317; Zervos et al. (1993) Cell 72:223-232; Madura et al. (1993) J Biol Chem 268:12046-12054; Bartel et al. (1993) Biotechniques 14:920-924; 및 Iwabuchi et al. (1993) Oncogene 8:1693-1696 참고. 특정 구체예에서, 본 발명은 ActRIIB 폴리펩티드와 이의 결합 단백질 간의 상호작용을 해리시키는 화합물 (가령, 소분자 또는 펩티드)를 동정하기 위한 역 2-하이브리드 시스템의 사용을 고려한다. 예를 들면, Vidal and Legrain, (1999) Nucleic Acids Res 27:919-29; Vidal and Legrain, (1999) Trends Biotechnol 17:374-81; and U.S. Pat. Nos. 5,525,490; 5,955,280; 및 5,965,368 참고.

[0998] 특정 구체예들에 있어서, 상기 대상 화합물은 본 발명의 변이체 ActRIIB 폴리펩티드와 상호작용하는 능력에 의해 동정된다. 상기 화합물과 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 간의 상호작용은 공유 또는 비-공유적일 수 있다. 예를 들면, 광-가교, 방사능라벨된 리간드 결합, 및 친화력 크로마토그래피가 포함된 시험관내 생화학적 방법을 이용하여 단백질 수준에서 이러한 상호작용이 동정될 수 있다(Jakoby WB et al. (1974) Methods in Enzymology 46:1). 특정 경우에서, 상기 화합물은 기전-기반의 분석, 이를 테면 변이체 ActRIIB 폴리펩티드에 결합하는 화합물을 탐지하는 분석에서 스크리닝될 수 있다. 이 분석은 고정-상 또는 유체-상 결합 사건을 포함할 수 있다. 대안으로, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자는 리포터 시스템 (가령, β -갈락토시다제, 루시페라제, 또는 녹색 형광 단백질)과 함께 세포 안으로 형질감염되고, 라이브러리, 바람직하게는 고정 리량 스크리닝 또는 이 라이브러리의 개별 구성요소들에 대하여 스크리닝될 수 있다. 다른 기전-기반의 결합 분석이 이용될 수 있는데, 예를 들면, 자유 에너지의 변화를 탐지하는 결합 분석이 이용될 수 있다. 결합 분석은 웰, 비드 또는 칩에 고정된 표적으로 또는 고정된 항체에 의해 포집된 표적 또는 모세관 전기영동에 의해 해리되는 표적으로 실행될 수 있다. 상기 결합된 화합물은 발색 또는 형광 또는 표면 플라스몬 공명을 이용하여 탐지될 수 있다.

[0999] 특정 양태에서, 본 발명은 ActRIIB 폴리펩티드 및/또는 ActRIIB 리간드의 기능을 길항함으로써, 근육 성장을 자극하고, 근육량을 증가시키기 위한 방법 및 물질을 제공한다. 따라서, 동정된 모든 화합물은 생체 내 또는 생체 내에서 전체 세포 또는 조직에서 검사하여 근육 성장을 조절하는 능력을 확인한다. 당해 분야에 공지된 다양한 방법이 이 목적을 위해 이용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 ActRIIB 리간드 (예를 들어, GDF8)에 결합함으로써 활성화된 ActRIIB 단백질을 통한 신호 전달이 감소되거나 억제되도록 수행된다. 유기체 내의 근육 조직의 성장은 대응하는 유기체 (또는 유기체의 집단)의 근육 질량과 비교하여 유기체에서 증가된 근육 질량을 초래할 것이며, ActRIIB 단백질을 통한 신호 전달은 그다지 효과가 없었다는 것이 인지될 것이다.

[1000] 예를 들면, 근육 세포 성장/증식에 대한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 시험 화합물의 영향은 근원 세포의 증식과 관련된 Pax-3 및 Myf-5의 유전자 발현을 측정하고, 근육 분화와 연관된 MyoD의 유전자 발현을 측정함으로써, 평가될 수 있다 (가령, Amthor et al., Dev Biol. 2002, 251:241-57). GDF8은 Pax-3 및 Myf-5의 유전자 발현을 하향-조절하고, MyoD의 유전자 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다. 상기 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 시험 화합물은 GDF8의 이러한 활성화에 길항할 것으로 예상된다. 세포 기반 분석법의 또 다른 예는 ActRIIB 폴리펩티드 또는 시험 화합물의 존재 하에 C(2)C(12) 근육아세포와 같은 근육 아세포의 증식을 측정하는 것을 포함한다(가령, Thomas et al., J Biol Chem. 2000, 275:40235-43).

[1001] 본 발명은 또한 근육 질량 및 강도를 측정하기 위한 생체 내 분석을 고려한다. 예를 들면, Whittemore et al. (Biochem Biophys Res Commun. 2003, 300:965-71)는 마우스에서 증가된 골격근 질량 및 증가된 그림 강도를 측정하는 방법을 개시한다. 임의선택적으로, 이 방법은 근육 질환 또는 상태, 예를 들어 근육량이 제한되는 질병에 대한 시험 화합물 (예를 들어, 변이체 ActRIIB 폴리펩티드)의 치료 효과를 결정하는데 사용될 수 있다.

- [1002] 특정 양태에서, 본 발명은 뼈 형성을 조절 (자극 또는 억제)하고 뼈 질량을 증가시키기 위한 방법 및 물질을 제공한다. 따라서, 동정된 모든 화합물은 생체 내 또는 생체 내에서 전체 세포 또는 조직에서 검사하여 골 또는 연골 성장을 조절하는 능력을 확인한다. 당해 분야에 공지된 다양한 방법이 이 목적을 위해 이용될 수 있다.
- [1003] 예를 들면, 골격 또는 연골 성장에 대한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 또는 시험 화합물의 효과는 Msx2의 유도 또는 골아 세포로의 골재 세포로의 분화를 세포 기반 분석법으로 측정함으로써 결정될 수 있다 (가령, Daluiski et al., Nat Genet. 2001, 27(1):84-8; Hino et al., Front Biosci. 2004, 9:1520-9 참고). 세포-기반 검정의 또 다른 예는 중간엽 전구 세포 및 조골 세포에서 ActRIIB 폴리펩티드 및 시험 화합물의 골 형성 활성을 분석하는 것을 포함한다. 설명하자면, ActRIIB 폴리펩티드를 발현하는 재조합 아데노바이러스는 다능성 간엽 전구체 C3H10T1/2 세포, 골아전구세포 C2C12 세포, 및 조골 세포 TE-85 세포를 감염 시키도록 구성되었다. 골 형성 활성은 알칼라인 포스파타제, 오스테오칼신 및 매트릭스 광물의 유도를 측정하여 결정된다(가령, Cheng et al., J bone Joint Surg Am. 2003, 85-A(8):1544-52 참고).
- [1004] 본 발명은 뼈 또는 연골 성장을 측정하기 위한 생체 내 분석을 고려한다. 예를 들면, Namkung-Matthai et al., Bone, 28:80-86 (2001)는 골절 후의 초기의 뼈 회복을 연구한 쥐 골다공증 모델을 개시하고 있다. Kubo et al., Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 68:197-202 (1999)는 또한 골절 후반기의 뼈 회복을 연구하는 쥐 골다공증 모델을 개시하고 있다. 이들 참고 문헌은 골다공증 성 골절에 대한 연구를 위한 랫 모델의 공개를 위해 본원에서 참고로 인용된다. 특정 양태에서, 본 발명은 당 업계에 공지된 골절 치유 분석법을 사용한다. 이러한 분석은 골절 기술, 조직학 분석 및 생체 역학 분석을 포함하며, 이는 예를 들어 골절의 정도를 측정할 뿐만 아니라 복구 과정을 일으키는 실험 프로토콜의 공개한 U.S. 특허 No. 6,521,750(그 전체가 참고 문헌으로 인용된다)에 기술된 것들을 포함한다.
- [1005] 특정 양태에서, 본 발명은 체중 증가 및 비만을 조절하기 위한 방법 및 물질을 제공한다. 세포 수준에서, 지방 세포의 증식과 분화는 비만의 발달에 중요하며, 이는 지방 세포 (지방 세포)를 추가로 생성시킨다. 따라서, 동정된 화합물은 시험 관내 또는 생체 내에서 전체 세포 또는 조직에서 시험하여 지방 세포 증식 또는 분화를 측정함으로써 지방 생성을 조절하는 능력을 확인한다. 당해 분야에 공지된 다양한 방법이 이 목적을 위해 이용될 수 있다. 예를 들면, 지방생성에 대한 변이체 ActRIIB 폴리펩티드 (예를 들어, 가용성 ActRIIB 폴리펩티드) 또는 시험 화합물의 효과는 세포 기반 검정법에서 성숙한 지방 세포로의 3T3-L1 전-지방 세포의 분화를 측정함으로써 결정될 수 있는데, 이를 테면, Oil Red O 착색 소낭에서의 트리아실 글리세롤의 축적 및 FABP (aP2/422) 및 PPAR γ 2와 같은 특정 지방 세포 표식의 출현을 관찰함으로써 확인되었다. 예를 들면, Reusch et al., 2000, Mol Cell Biol. 20:1008-20; Deng et al., 2000, Endocrinology. 141:2370-6; Bell et al., 2000, Obes Res. 8:249-54 참고. 세포-기반 검정의 또 다른 예는 브로모데옥시우리딘 (BrdU)-양성 세포를 모니터링함으로써, 지방 세포 또는 지방 세포 전구체 세포 (예를 들어, 3T3-L1 세포)의 증식에서 변형된 ActRIIB 폴리펩티드 및 시험 화합물의 역할을 분석하는 것을 포함한다. 예를 들면, Pico et al., 1998, Mol Cell Biochem. 189:1-7; Masuno et al., 2003, Toxicol Sci. 75:314-20 참고.
- [1006] 본 발명의 스크리닝 검정은 본 발명의 ActRIIB 폴리펩티드 및 ActRIIB 폴리펩티드의 변이체 뿐만 아니라, ActRIIB 폴리펩티드의 작용제 및 길항제를 포함하는 임의의 시험 화합물에 적용된다는 것을 인지할 것이다. 또한, 이러한 스크리닝 검정은 약물 표적 검증 및 품질 관리 목적에 유용하다.
- [1007]
- [1008] 6. 예시적인 치료 용도
- [1009] 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물 (가령, 변이체 ActRIIB 단백질, 동종체 또는 이형 형태)은 ActRIIB 및/또는 ActRIIB 리간드 (가령, GDF8 또는 GDF11)의 비정상 활성화와 연관된 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 이용될 수 있다. 이들 질환, 장애들 또는 상태는 일반적으로 "ActRIIB-연합된 상태"로 본 명세서에서 지칭된다. 특정 구체예들에서, 본 발명은 상기에서 기술된 바와 같이 치료요법적으로 효과량의 변이체 ActRIIB 단백질 (가령, ALK4:ActRIIB 이형다량체 이를 테면 ALK4:ActRIIB 이형이량체)을 이를 필요로 하는 개인에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 개체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 특히 예를 들면, 동물 특히, 인간의 치료 및 예방을 목적으로 한다. 용어 "피험자", "개인", 또는 "환자"는 명세서를 통하여 호환되며, 일반적으로 포유류를 지칭한다. 포유류는 길들여진 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류, 이를 테면 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫

(rats))을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

- [1010] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 상태를 "방지하는" 치료는 통계적 시료에서 처리안된 대조 시료와 비교하여 처리된 시료에서 장애 또는 상태의 발생이 감소되거나, 또는 처리안된 대조 시료와 비교하여 장애 또는 상태의 하나 또는 그 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 또는 그 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "치료하는"이란 일단 특정 상태가 확립된 후, 명명된 상태의 개선 또는 제거 또는 예방을 포함한다.
- [1011] ActRIIB와 ActRIIB 리간드 간 내인성 복합체는 조직 성장 뿐만 아니라 이를 테면 다양한 구조의 정확한 형성과 같은 초기 발달과정, 또는 성 발달, 뇌하수체 호르몬 생성 그리고 뼈 및 연골 생성을 포함하는 발달 후 하나 이상의 능력에서 필수적인 역할을 한다. 따라서, ActRIIB-연합된 상태는 비정상적 조직 성장 및 발달 결함을 포함한다. 또한, ActRIIB-연합된 상태는 세포 성장 및 분화 장애, 이를 테면 염증, 알레르기, 자가면역 질환, 감염성 질환 및 종양을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.
- [1012] 예시적인ActRIIB-연합된 상태는 신경근 장애들 (가령, 근위축병 및 근육 위축), 울혈성 폐쇄성 폐 질환 (및 COPD와 연합된 근육 소모), 근육 소비 증후군, 근육감소증, 악액질, 지방 조직 장애들 (가령, 비만), 타입 2 당뇨병 (NIDDM, 성인-개시 당뇨병), 및 뼈 퇴행성 질환 (가령, 골다공증)을 포함한다. 다른 예시적인 ActRIIB-연합된 상태는 근육퇴행성 및 신경근 장애들, 조직 복구 (가령, 상처 치유), 신경퇴행성 질환 (가령, 근위축성 측색 경화증), 및 면역학적 장애들 (가령, 림프구의 비정상적 증식 또는 기능과 관련된 장애들), 그리고 지방 세포의 비정상적인 증식과 관련된 비만 또는 장애를 포함한다.
- [1013] 특정 구체예들에서, 본 발명 (가령, 변이체 ActRIIB 단백질)의 조성물은 근위축병 치료의 일부분으로 이용된다. 용어 "근위축병"은 골격근 및 때때로 심장과 호흡기 근육이 점진적으로 약화되고, 약화되는 것을 특징으로 하는 퇴행성 근육 질환을 말한다. 근위축병은 근육의 미세한 변화로 시작하는 점진적 근육 소모 및 약화를 특징으로 하는 유전적 질환이다. 근육이 시간이 지남에 따라 퇴화됨으로써, 사람의 근력은 감소된다. 대상 변이체 ActRIIB 단백질이 포함된 치료에 의해 치료될 수 있는 예시적인 근위축병은 다음을 포함한다: 듀시엔 근위축병 (DMD), 베커 근위축병 (BMD), 에메리-드레이푸스 근위축병 (EDMD), 사지연결근육(limb-girdle) 근위축병 (LGMD), 안면견갑상완 근위축병 (FSH 또는 FSHD) (또한 랑도우지-대제린으로도 알려짐), 근긴장 이영양증 (MMD); 또한 스테인에르트(Steinert)의 질환으로도 알려짐), 눈인두 근위축병 (OPMD), 말단근위축병 (DD), 선천적 근위축병 (CMD)을 포함한다.
- [1014] 듀시엔 근위축병 (DMD)은 1860년대 프랑스 신경학자 Guillaume Benjamin Amand Duchenne에 의해 처음으로 기술되었다. 베커 근위축병 (BMD)은 독일 의사 Peter Emil Becker의 이름을 따서 부른 것으로, 그는 1950 년대에 DMD 변종을 최초로 기술했다. DMD는 남성에서 가장 흔히 유행하는 유전 질환 중 하나로, 3,500명중 한 명 꼴로 영향을 준다. DMD는 X 염색체의 짧은 팔에 위치한 디스트로핀 유전자가 파괴되어 있을 때 발생한다. 남성은 X 염색체의 사본 하나만 가지고 있기 때문에, 은 디스트로핀 유전자의 사본 하나만 가지고 있다. 디스트로핀 단백질이 없으면, 수축과 이완주기 동안 근육이 쉽게 손상된다. 질병의 초기에 근육이 재생 작용에 의해 보상되지만, 나중에 근육 전구 세포는 진행되는 손상을 따라 잡을 수 없으며 건강한 근육은 기능이 없는 섬유-지방 조직으로 대체된다.
- [1015] BMD는 디스트로핀 유전자에서 상이한 돌연변이로 인한 것이다. BMD 환자는 약간의 디스트로핀을 가지고 있지만, 불충분하거나 질이 낮다. 일부 디스트로핀의 존재는 BMD 환자에서 근육을 DMD 사람의 근육만큼 나쁘게 또는 빠르게 퇴행하는 것으로부터 보호한다.
- [1016] 예를 들면, 연구에 따르면, 생체 내에서 GDF8의 기능을 차단하거나 제거하면 DMD 및 BMD 환자의 특정 증상을 효과적으로 치료할 수 있음이 입증되었다. 따라서, 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 GDF8 억제제 (길항제)로 작용하여, DMD 및 BMD 환자의 생체에서 GDF8 및/또는 ActRIIB의 기능을 차단시키는 대체 수단을 구성한다.
- [1017] 유사하게, 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 근육 성장을 필요로 하는 다른 질환 상태에서 근육량을 증가시키는 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 예를 들면, 루게릭 질환 (운동 뉴런 질환)으로 불리는, ALS는 뇌를 골근육에 연결시키는 CNS 성분인 운동 뉴런을 공격하는 만성적, 진행성 및 난치성 CNS 장애다. ALS에서 운동 뉴런은 약화되고 결국 죽고, 사람의 뇌는 정상적으로 기능을 발휘하고 경고를 받지만, 움직이는 명령은 결코 근육에 도달하지 않는다. ALS를 얻게 되는 대부분의 사람들 연령은 40 세에서 70 세 사이다. 약화되는 첫 번째 운동 뉴런은 팔이나 다리로 이끄는 운동 뉴런이다. ALS 환자는 걷는데 어려움을 겪을 수도 있고, 물건을 떨어 뜨릴 수도 있고, 넘어질 수도 있고, 발음이 분명하지 않거나, 웃거나 우는 것이 통제가 되지 않을 수 있다. 궁극적으로,

팔다리의 근육은 사용하지 않음으로써 위축되기 시작한다. 이 근육 약화는 쇠약 해지고 휠체어가 필요하거나 침대에서 기능을 수행 할 수 없게 된다. 대부분의 ALS 환자는 호흡 부전, 또는 질병 발생 후 3 ~ 5 년내 폐렴 같은 인공 호흡기 합병증으로 사망한다.

[1018] 변이체 ActRIIB 단백질-유도된 증가된 근육량은 또한 근육 소모 질환을 앓고 있는 사람들에게 도움이 될 수 있다. Gonzalez-Cadavid et al. (supra)는 GDF8 발현은 사람의 무-지방량과 반비례하며, GDF8 유전자 발현의 증가는 AIDS 소모성 증후군 남성의 체중 감소와 관련이 있다고 보고하였다. AIDS 환자에서 GDF8의 기능을 억제함으로써, AIDS 환자의 삶의 질을 크게 향상시키면서, AIDS 증상을 적어도 완전히 제거되지는 못하더라도 완화시킬 수 있다.

[1019] GDF8 기능의 상실은 영양 섭취 감소 없이, 지방 손실과 관련되기 때문에(Zimmers et al., supra; McPherron and Lee, supra), 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 비만 및 타입 2 당뇨병의 발달을 지연 또는 방지하기 위한 치료물질로 추가 이용될 수 있다.

[1020] 암성 식욕부진-악액질 증후군은 암의 가장 쇠약하고 생명을 위협하는 양상 중 하나다. 암 식욕부진-악액질 증후군에서 점진적 체중 감소는 많은 종류의 암의 공통적인 특징이고, 화학 요법에 대한 저조한 반응의 원인으로써, 비슷한 종양이 있지만 체중 감소가 없는 환자보다 생존 기간이 짧아지게 되는 원인이 된다. 식욕 부진, 지방과 근육 조직의 낭비, 심리적 고통, 그리고 낮은 삶의 질과 관련하여 악액질은 암과 숙주 사이의 복잡한 상호 작용으로 발생한다. 이것은 암 환자의 가장 흔한 사망 원인 중 하나이며, 사망자의 80 %에서 존재한다. 이것은 단백질, 탄수화물 및 지방 신진 대사에 영향을 미치는 대사성 혼란의 복잡한 예가 된다. 종양은 직접 및 간접적 비정상 모두를 일으키고, 식욕 부진 및 체중 감소를 초래한다. 현재, 이 과정을 조절하거나 역전시킬 수 있는 치료법은 없다. 암 식욕부진-악액질 증후군은 사이토킨 생산, 지질 동원 및 단백질 분해-유도 인자의 방출 및 중개 대사의 변화에 영향을 미친다. 비록 식욕 부진은 일반적이지만, 식이 섭취량 감소만으로는 암 환자에서 볼 수 있는 신체 조성 변화를 설명할 수 없으며, 영양 섭취를 늘리는 것으로 소비 증후군을 역전시킬 수 없다. 질병이 발생하기 전 6개월 이내 몸무게의 5% 이상의 비자발적인 체중 감소가 6 개월 이내에 발생할 경우 암 환자에서 악액질되어야 한다.

[1021] 성체 마우스에서 GDF8의 전신 과발현이 인간 악액질 증후군에서 볼 수 있는 것과 유사한 심한 근육 및 지방 손실을 유도하는 것으로 밝혀졌기 때문에(Zimmers et al., supra), 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 근육 성장이 요구되는 악액질 증후군의 증상을 예방, 치료 또는 경감 시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[1022] 다른 구체예들에서, 본 발명은 뼈 및/또는 연골 형성을 유도하는 방법, 뼈 손실을 방지하는 방법, 뼈의 무기화를 증가시키는 방법, 뼈의 탈회를 방지하는 방법 및/또는 뼈의 밀도를 증가시키는 방법을 제공한다. 예를 들면, 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 인간 및 다른 동물에서 골다공증 치료 및 뼈 골절 및 연골 결손 치료에 응용할 수 있다. 변이체 ActRIIB 단백질은 골다공증 발병에 대한 보호 수단으로서, 준임상적 저 골밀도로 진단된 환자에게 유용할 수 있다.

[1023] 하나의 특이적 구체예에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 인간 및 다른 동물의 뼈 골절 및 연골 결함 치료에 의학적 유용성이 있을 수 있다. 이 방법 및 조성물은 폐쇄 및 개방 골절 감소 및 인공 관절의 개선된 고정에서 예방 용도로 사용될 수 있다. 골 형성제에 의해 유발된 신생 골 형성은 선천성, 외상-유도된 또는 종양 절제술로 인한 두개 안면 결함의 치료에 기여하며, 미용 성형 수술에도 또한 유용하다. 더욱이, 본 발명의 방법 및 조성물은 치주 질환의 치료 및 다른 치아 복구 과정에서 사용될 수 있다. 특정 경우에서, 대상 변이체 ActRIIB 단백질은 뼈 형성 세포를 끌어들이고, 뼈 형성 세포의 성장을 자극하거나, 뼈 형성 세포의 전구 세포 분화를 유도하는 환경을 제공 할 수 있다. 본 발명의 변이체 ActRIIB 단백질은 골다공증 치료에 또한 유용할 수 있다. 또한, 변이체 ActRIIB 단백질은 연골 결함의 복구 및 골관절염의 예방/역전에 이용될 수 있다.

[1024] 또다른 특이적 구체예에서, 본 발명은 골절 및 연골 및/또는 골 결손 또는 치주 질환과 관련된 다른 상태를 치료하기 위한 치료 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 상처 치유 및 조직 복구를 위한 치료 방법 및 조성물을 추가로 제공한다. 상처의 종류에는 화상, 절개 및 궤양이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다. 가령, PCT 공개 번호. W084/01106 참고. 이러한 조성물들은 약학으로 수용가능한 비이클, 운반체, 또는 매트릭스에 혼합된 본 발명의 변이체 ActRIIB 단백질 길항제의 치료 효과량을 포함한다.

[1025] 또다른 특이적 구체예에서, 본 발명의 방법 및 변이체 ActRIIB 단백질은 뼈 소실을 야기하는 상태, 이를 태면 골다공증, 부갑상선항진증, 쿠싱 질환, 갑상선항진증, 만성 설사 상태 또는 흡수불량, 신요세관산증, 또는 신경성 식욕부진에 적용될 수 있다. 여성이거나, 체중이 적고, 좌식 생활 방식을 선호하는 것은 골다공증(골 미세

랄 밀도 감소로 골절 위험으로 이어짐)의 위험 요소라는 것을 많은 사람들이 알고 있다. 그러나, 골다공증은 또한 특정 약물의 장기간 사용으로 발생할 수 있다. 약물 또는 다른 의학적 상태로 인한 골다공증은 2 차 골다공증으로 알려져 있다. 쿠싱 질환으로 알려진 상태에서는 신체가 생성하는 과량의 코티솔이 골다공증과 골절을 유발한다. 이차성 골다공증과 관련된 가장 흔한 약물은 부신피질 호르몬에 의해 자연적으로 생성되는 호르몬인 코티솔처럼 작용하는 약물의 부류인 코르티코스테로이드이다. 적절한 수준의 갑상선 호르몬(갑상선에 의해 생성되는)이 골격 형성에 필요하지만, 과도한 갑상선 호르몬은 시간이 지남에 따라 뼈 질량을 감소시킬 수 있다. 알루미늄을 함유한 제산제는 신장 문제가 있는 사람, 특히 투석중인 사람이 과다 복용했을 때 뼈가 소실될 수 있다. 2차 골다공증을 야기할 수 있는 다른 약물로는 발작을 예방하는데 이용되는 페니토인 (Dilantin) 및 바르비투레이트; 메토틱세이트 (Rheumatrex, Immunex, Folex PFS), 일부 관절염, 암 및 면역장애용 약물; 사이클로스포린 (Sandimmune, Neoral), 일부 자가면역 질환을 치료하고, 장기 이식 환자에서 면역계를 억제하는데 이용되는 약물; 전립선 암 및 자궁내막증 치료에 이용되는 황체형성 호르몬-방출 호르몬 항진제 (Lupron, Zoladex); 해파린(Calciparine, Liguamin), 항응고 약물; 그리고 고콜레스테롤을 치료하는데 이용되는 콜레스티라민 (Questran) 및 콜레스티폴 (Colestid)을 포함한다.. 잇몸 질환은 입안에 있는 유해 박테리아가 우리 몸을 강제로 방어하기 때문에 골 손실을 유발한다. 박테리아는 잇몸 아래 독소와 효소를 생성하여 만성 감염을 일으킨다.

[1026] 추가 구체예에서, 본 발명의 상기 변이체 ActRIIB 단백질은 비정상적이거나 원치않는 뼈 성장과 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 방법 및 치료제를 제공한다. 예를 들면, 진행성 골화성 섬유이형성증(FOP)으로 알려진 질병을 가진 환자는 운동을 막는 비정상적인 "제2 골격"을 성장시킨다. 추가적으로, 고관절 대체 수술 후 비정상적인 뼈의 성장이 일어나서 수술 결과를 망칠 수 있다. 이것은 본 방법 및 조성물이 치료 학적으로 유용할 수 있는 병리학적 뼈 성장 및 상황의 좀더 일반적인 예이다. 동일한 방법 및 조성물들은 다른 형태의 비정상적 뼈 성장 (가령, 외상, 화상 또는 척수 손상 후 뼈의 병리학적 성장)을 치료하고, 그리고 전이성 전립선 암 또는 골육종과의 연관하여 볼 수 있는 비정상적인 뼈 성장과 관련된 바람직하지 않은 상태를 치료 또는 예방하는데 유용 할 수 있다.

[1027] 다른 구체예들에 있어서, 변이체 ActRIIB 단백질은 동물의 체지방 함량을 조절하고, 이와 관련된 상태, 특히 이와 관련된 건강을 해치는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면, 체중을 조절(관리)하는 것은 체중을 줄이거나 늘리거나, 체중 증가속도를 줄이거나 늘리거나, 체중 감소 속도를 줄이거나 늘리는 것을 의미 할 수 있으며, 체중을 적극적으로 유지하거나, 또는 (예 : 그렇지 않으면 체중을 증가시키거나 감소시킬 수 있는 외부 또는 내부 영향에 대해).크게 변화시키지 않을 수도 있다. 본 발명의 한 구체예는 변이체 ActRIIB 단백질을 필요로 하는 동물(가령, 인간)에게 투여함으로써 체중을 조절하는 것에 관계한다.

[1028] 하나의 특이적 구체예에서, 본 발명은 동물의 체중 감소 및/또는 체중 증가를 감소시키기 위해, 보다 구체적으로는 비만의 위험이 있거나 비만으로 고통받는 환자의 비만을 치료 또는 개선하기 위해 사용될 수 있는 방법 및 화합물에 관한 것이다. 또다른 특이적 구체예에서, 본 발명은 체중의 증가 또는 유지할 수 없는 동물(예를 들어, 소모성 증후군을 가진 동물)을 치료하는 방법 및 화합물 에 관한 것이다. 그러한 방법은 체중 및/또는 체질량을 증가시키거나, 체중 및/또는 체질량 손실을 감소시키거나, 바람직하지 않게 낮거나 (예를 들어, 건강에 해로운) 체중 및/또는 체질량과 관련된 상태를 개선 시키는데 효과적이다.

[1029] 특정 양태에서, 변이체 ActRIIB 단백질은 적혈구 수준을 증가시키고, 빈혈을 치료 또는 예방하며, 및/또는 이를 필요로 하는 대상에서 비효율적인 적혈구를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 단백질은 적혈구 수준을 증가시키기 위한 통상적인 치료 방법, 특히 다중요인 기원의 빈혈을 치료하는데 사용되는 방법과 조합하여 사용될 수 있다. 적혈구 수준을 증가시키기 위한 통상적인 치료 접근법은 예를 들어 적혈구 수혈, 하나 이상의 EPO 수용체 활성화제의 투여, 조혈 줄기 세포 이식, 면역 억제 생물 제제 및 약물 (예 : 코르티코 스테로이드)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 단백질은 이를 필요로 하는 대상에서 빈혈 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 단백질은 비효율적인 적혈구 생성증 및/또는 비효율적인 적혈구 생성과 관련된 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 단백질은 빈혈 또는 비효과적인 적혈구 생성 장애의 치료 또는 예방을 위한 통상적인 치료 방법, 특히 다중 요인 기원의 빈혈 치료에 사용되는 것들과 조합하여 사용될 수 있다.

[1030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 장애 또는 상태를 "방지하는" 치료는 통계적 시료에서 처리안된 대조 시료와 비교하여 처리된 시료에서 장애 또는 상태의 발생이 감소되거나, 또는 처리안된 대조 시료와 비교하여 장애 또는 상태의 하나 또는 그 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 또는 그 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

- [1031] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 특정 상태가 일단 확립되면 그 상태의 개선 또는 제거를 포함한다.
- [1032] 어느 경우에도, 예방 또는 치료는 의사 또는 다른 건강 관리 제공자에 의해 제공된 진단 및 치료제 투여의 의도된 결과로 식별 될 수 있다.
- [1033] 일반적으로, 본 명세서에서 설명된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 "유효량"을 투여하여 이루어진다. 물질의 유효량이란 필요한 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 본 발명의 약제의 "치료학적 유효량"은 질환 상태, 개체의 나이, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 약제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 물질의 "예방차원의 유효량"이란 원하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 필요한 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다.
- [1034] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 건강한 개인 및 선택된 환자 집단에서 적혈구, 헤모글로빈 또는 망상 적혈구 수준을 높이기 위해 사용될 수 있다. 적절한 환자 모집단의 예로는 적혈구가 적거나 헤모글로빈 수치가 낮은 환자, 예를 들어 빈혈 환자, 그리고 바람직하지 않은 적혈구 또는 헤모글로빈 수치를 생성 할 위험이 있는 환자, 예를 들어 대수술을 받기 시작하는 환자 또는 실질적으로 혈액 손실로 이어질 수 있는 다른 수술을 받는 환자들을 포함한다. 한 구체예에서, 적절한 적혈구 수준을 가진 환자는 적혈구 수준을 높이기 위해 하나 또는 그 이상의 변형 ActRIIB 단백질로 치료되고, 그 다음, 채혈하여 나중에 수혈에 사용하기 위해 혈액을 저장한다.
- [1035] 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질, 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 빈혈 환자에서 적혈구 세포 수준, 헤모글로빈 수준, 및/또는 헤마토크릿 수준을 증가시키는데 이용될 수 있다. 사람의 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿 수준을 관찰할 때, 적절한 연령 및 성별 범주에서 정상 수준보다 낮은 수준은 개인차가 고려되지만, 빈혈을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 10-12.5 g/dl, 전형적으로 약 11.0 g/dl의 헤모글로빈 수준은 건강 성인에서 정상 범위 내에 있는 것으로 간주되며, 치료 측면에서 목표 수치가 낮으면 심장 혈관 부작용이 줄어들 수 있다 [가령, Jacobs et al. (2000) Nephrol Dial Transplant 15, 15-19 참고]. 대안으로, 헤마토크릿 수준(세포가 차지하는 혈액 샘플의 부피의 백분율)을 빈혈의 척도로 사용할 수 있다. 건강한 사람의 헤마토크릿 수준은 성인 남성의 경우 약 41-51 %이고, 성인 여성의 경우 35-45 %이다. 특정 구체예들에서, 환자는 적혈구, 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 목표 수준으로 환자를 회복시키려는 투약 요법으로 치료될 수 있다. 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수준은 사람마다 다르므로, 최적으로 표적 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿 수치를 각 환자 별로 개별화시킬 수 있다.
- [1036] 빈혈은 조직 손상, 감염 및/또는 만성 질환, 특히 암을 가진 환자에서 빈번하게 관찰된다. 일부 피험자에서, 빈혈은 낮은 에리스로포이에틴 수치 및/또는 골수 내 에리트로포이에틴에 대한 부적절한 반응으로 구별된다 [가령, Adamson (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.; McGraw Hill, New York, pp 628-634 참고]. 빈혈의 잠재적 원인으로는 혈액 상실, 영양 결핍 (예 : 단백질의식이 섭취 감소), 약물 반응, 골수와 관련된 다양한 문제 및 많은 질병이 있다. 좀더 구체적으로, 빈혈은 예를 들어, 골수 이식을 포함하는 다양한 장애 및 상태와 관련되어 있다; 예를 들면, 골수 이식; 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 폐암 및 결장암); 림프계의 종양 (예를 들어, 만성 림프구 백혈병, 비-홀킨스 림프종 및 호지킨 림프종); 조혈계의 종양 (예컨대, 백혈병, 골수이형성 증후군 및 다발성 골수종); 방사선 요법; 화학 요법 (예, 백금 함유 요법); 류마티스성 관절염, 다른 염증성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 급성 또는 만성 피부 질환 (예, 건선), 염증성장 질환 (예를 들어, 크론병 및 궤양성 대장염)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 염증성 및 자가 면역 질환; 특발성 또는 선천성 질환을 포함한 급성 또는 만성 신장 질환 또는 부전; 급성 또는 만성 간 질환; 급성 또는 만성 출혈; 환자의 동종 항체 또는 자가 항체 및/또는 종교적 이유로 (예 : 여호와의 증인) 적혈구 수혈이 불가능한 상황; 감염 (예, 말라리아 및 골수염); 예를 들어, 겸상 적혈구 질환 (빈혈), 지중해빈혈; 약물 사용 또는 남용 (예 : 알코올 남용); 수혈을 피하는 어떤 원인으로부터의 빈혈이 있는 소아 환자; 고령 환자 또는 순환기 과부하에 대한 우려로 수혈을 받지 못하는 빈혈이 있는 심폐 질환이 있는 환자 [가령, Adamson (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.; McGraw Hill, New York, pp 628-634 참고]. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 장애 또는 상태와 관련된 빈혈을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- [1037] 많은 요인들이 암-관련 빈혈에 기여할 수 있다. 일부는 질병 과정 자체 및 인터루킨-1, 인터페론 감마 및 종양 괴사 인자와 같은 염증성 사이토킨의 생성과 관련이 있다 [Bron et al. (2001) Semin Oncol 28(Suppl 8):1-6].

그것의 효과중, 염증은 중요한 철 조절 펩티드 헵시딘(hepcidin)을 유도하고, 그로 인하여 대식 세포에서 철 배출을 금지하고 일반적으로 적혈구 생성을 위한 철 가용성을 제한한다 [가령, Ganz (2007) J Am Soc Nephrol 18:394-400 참고]. 다양한 경로를 통한 혈액 손실 또한 암 관련 빈혈의 원인이 될 수 있다. 암 진행으로 인한 빈혈의 유병률은 암 유형에 따라 다르며, 전립선 암 5 %에서 다발성 골수종의 90 %까지 다양하다. 암-관련 빈혈은 피로 회복, 삶의 질 감소, 치료 효능 감소, 사망률 증가 등 환자에게 중대한 결과를 초래한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 암-관련 빈혈을 치료하는데 이용될 수 있다.

[1038] 과소증식성(hypoproliferative) 빈혈은 일차 장애 또는 골수의 부전으로 발생할 수 있다. 과소증식성 빈혈은 만성 질환의 빈혈, 신장병의 빈혈, 저혈압 상태와 관련된 빈혈 및 암과 관련된 빈혈을 포함한다. 이러한 유형의 각각에서, 내인성 에리트로포에틴 수치는 관찰된 빈혈의 정도에 대해 부적절하게 낮다. 다른 과소증식성 빈혈에는 초기 단계의 철분-결핍 빈혈 및 골수 손상으로 인한 빈혈이 있다. 이러한 유형에서 내인성 에리트로포에틴 수치는 빈혈의 정도에 따라 적절히 상승된다. 저명한 예로는 암 및/또는 화학 요법 약물 또는 암 방사선 치료로 인한 골수 억제이다. 임상 시험에 대한 광범위한 검토에서, 화학요법 후 환자의 100 %에서 경미한 빈혈이 발생할 수 있고, 그 중 80 %에서 중증의 빈혈이 발생할 수 있음을 알았다[가령, Groopman *et al.* (1999) J Natl Cancer Inst 91:1616-1634 참고]. 골수 억제 약물은 예를 들면 다음과 같다: 1) 질소 머스타드 (예 : 멜 팔란) 및 니트로소우레아 (예 : 스트렙토조신)와 같은 알킬화제; 2) 엽산 길항제 (예 : 메토평렉세이트), 퓨린 유사체 (예 : 티오구아닌) 및 피리미딘 유사체 (예, 겐시타빈)와 같은 대사 물질; 3) 세포독성 항생제, 예컨대 안트라사이클린 (예컨대, 독소루비신); 4) 키나제 억제제 (예 : 게피티닙); 5) 타산 (예 : 파클리탁셀) 및 빈카 알칼로이드 (예 : 비노렐빈)와 같은 유사 분열 억제제; 6) 모노클로날 항체 (예 : 리툭시맵); 그리고 7) 토포아 이소머라제 억제제 (예 : 토포테칸 및 에토포사이드). 또한, 낮은 대사율을 초래하는 상태는 경증부터 중등도의 과소증식성 빈혈을 유발할 수 있다. 이러한 상태중 내분비 결핍 상태가 있다. 예를 들면, 빈혈은 애디슨 병, 갑상선 기능 항진증, 부갑상선 기능 항진증 또는 에스트로겐으로 거세되거나 치료된 남성에게서 발생할 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 과소증식성 빈혈 치료에 이용될 수 있다.

[1039] 만성 신장 질환은 종종 과소증식성 빈혈과 연관되며, 빈혈의 정도는 신장 손상 수준에 따라 다르다. 이러한 빈혈은 주로 적혈구 생성의 부적절한 생산과 적혈구의 생존 감소로 인한 것이다. 만성 신장 질환은 보통 환자의 생존을 위해 투석이나 신장 이식이 필요한 시점에서 수십 년 또는 수십 년에 걸쳐 점진적으로 말기 (Stage-5) 병으로 진행된다. 빈혈은 종종 이 과정 초기에 발병하며, 질병이 진행됨에 따라 악화된다. 신장 질환의 빈혈의 임상 결과는 잘 기록되어 있으며, 좌심실 비대, 발달, 인지 기능의 손상, 삶의 질 감소 및 면역 기능의 변화가 포함된다 [가령, Levin *et al.* (1999) Am J Kidney Dis 27:347-354; Nissenson (1992) Am J Kidney Dis 20(Suppl 1):21-24; Revicki *et al.* (1995) Am J Kidney Dis 25:548-554; Gafter *et al.*, (1994) Kidney Int 45:224-231 참고]. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 급성 또는 만성 신장 질환 또는 부전과 관련된 빈혈을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[1040] 외상이나 산후 출혈과 같이 충분한 양의 급성 혈액 손실로 인한 빈혈은 출혈성 급성 후천성 빈혈로 알려져 있다. 급성 혈액 손실은 다른 혈액 성분과 함께 RBCs의 비율적 고갈 때문에, 초기에는 빈혈없이 혈액량 감소를 일으킨다. 그러나, 혈액량 감소증은 혈관 밖에서 혈관으로 유체를 이동시키는 생리적 메커니즘을 빠르게 유발하여 혈액 희석 및 빈혈을 유발한다. 만성적인 경우, 혈액 손실은 점차적으로 신체 철 저장소를 고갈시키고, 결국 철 결핍으로 이어진다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 급성 혈액 손실로 인한 빈혈 치료에 사용할 수 있다.

[1041] 철-결핍 빈혈은 음성적 철 균형 및 철-부족 조혈을 포함하는 철분 결핍증의 단계적인 진행의 최종 단계이다. 철분 결핍은 임신, 부적절한 식이, 장 흡수 장애, 급성 또는 만성 염증, 급성 또는 만성 출혈과 같은 상태에서 볼 수 있듯이 철 수요 증가, 철분 섭취 감소 또는 철 손실 증가로 인해 발생할 수 있다. 이런 종류의 경증부터 중등도의 빈혈증에서, 골수는 과소증식성을 유지하며, RBC 형태는 대체로 정상이고; 그러나 경미한 빈혈증조차도 소적혈구 저색소성 적혈구를 유발할 수 있고, 그리고 심한 철분 결핍성 빈혈로의 전환은 골수의 과다 증식과 점점 더 널리 퍼진 소적혈구 및 저색소성 적혈구를 동반한다[가령, Adamson (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.; McGraw Hill, New York, pp 628-634 참고]. 철-결핍성 빈혈에 대한 적절한 치료법은 경구용 철 제제, 비경 구용 철 제제 및 주요한 재래식 수단으로써 RBC 수혈과 함께, 그 원인과 중증도에 따라 달라진다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 만성 철-결핍 치료에 이용될 수 있다.

- [1042] 골수이형성 증후군 (myelodysplastic syndrome, MDS)은 골수 혈액 세포의 비효율적인 생산과 급성 골수성 백혈병으로의 변형 위험을 특징으로 하는 다양한 혈액학적 상태의 집합이다. MDS 환자에서, 혈액 줄기 세포는 건강한 적혈구, 백혈구 또는 혈소판으로 성숙하지 않는다. MDS 장애에는 예를 들어, 난치성 빈혈, 관상 철아구 (sideroblasts)와 함께 난치성 빈혈, 과도한 돌발을 동반한 난치성 빈혈, 다중 형성장애와 함께 난치성 빈혈, 단리된 5q 염색체 이상과 관련된 골수 이형성 증후군이 포함된다. 이러한 질환이 조혈 세포의 양과 질 모두에서 돌이킬 수 없는 결점으로 나타나기 때문에, 대부분의 MDS 환자는 만성 빈혈을 앓고 있다. 따라서, MDS 환자는 결국 적혈구 수준을 높이기 위해, 수혈 및/또는 성장 인자 (예 : 적혈구 생성 인자 또는 G-CSF)로의 치료를 필요로 한다. 그러나, 많은 MDS 환자는 이러한 치료법의 빈도로 인해 부작용이 발생한다. 예를 들면, 적혈구 수혈을 자주 받는 환자는 여분의 철분 축적으로 인해 조직과 기관 손상을 입을 수 있다. 따라서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 MDS 환자를 치료하는데 이용될 수 있다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질을 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합 이용함으로써, MDS를 앓고 있는 환자를 치료할 수 있다. 다른 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 및 MDS를 치료하는 하나 또는 그 이상의 추가 치료 물질, 예를 들면, 탈리도미드, 레날리도미드, 아자시타딘, 데시타빈, 에리트르포에틴, 데페복사민, 안티티모사이트 글로블린, 그리고 필그라스트림(G-CSF)을 포함한 물질과 복합하여 MDS를 앓고 있는 환자를 치료할 수 있다.
- [1043] 철 동역학 연구(ferrokinetic studies)에 근거하여 재생불량 빈혈, 출혈, 또는 말초 용혈과는 기본적으로 구별되는 [가령, Ricketts *et al.* (1978) Clin Nucl Med 3:159-164 참고], 비효율적인 적혈구생성은 빈혈의 다양한 집단을 기술하는데, 성숙한 적혈구의 생산은 골수에 존재하는 적혈구아세포(erythroblast)의 수를 감안할 때 예상보다 적다 [Tanno *et al.* (2010) Adv Hematol 2010:358283]. 이러한 빈혈에서 조직 저산소증은 성숙한 적혈구의 비효율적인 생산으로 인해 에리트르포에틴 수치가 상승함에도 불구하고 여전히 존재한다. 에리트르포에틴 수치가 높아지면 적혈구아세포가 엄청나게 팽창하여 골수와 적혈구 생성으로 인한 비장 비대 (비장 확대) [가령, Aizawa *et al.* (2003) Am J Hematol 74:68-72 참고], 적혈구아세포-유도된 뼈 병리 [가령, Di Matteo *et al.* (2008) J Biol Regul Homeost Agents 22:211-216 참고], 그리고 치료요법적 RBC 수혈없이도, 조직 철 과부하 [가령, Pippard *et al.* (1979) Lancet 2:819-821 참고]로 이어지게 되는 악순환이 결국 발생한다. 따라서, 적혈구 생성능을 증가시킴으로써, 본원의 변이체 ActRIIB 단백질은 전술한 사이클을 파괴할 수 있고, 따라서 기저 빈혈 뿐만 아니라 상승된 에리트르포에틴 수준, 비장 비대, 뼈 병리 및 조직 철 과다의 합병증을 경감시킬 수 있다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질을 이용하여, 빈혈 및 상승된 EPO 수준을 포함하는 비효과적인 적혈구 생성, 뿐만 아니라 비장비대, 적혈구아세포-유발 뼈 병리, 철 과다 및 이들의 수반 병리와 같은 합병증을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 비장비대가 있는 경우, 그러한 병리에는 흉부 또는 복부 통증 및 망상 내피 증식이 포함된다. 골수 형성 조혈은 비장에서 뿐만 아니라 다른 조직에서 골수와 조혈성 의사종양(pseudotumors)의 형태로 발생할 수 있다 [가령, Musallam *et al.* (2012) Cold Spring Harb Perspect Med 2:a013482 참고]. 적혈구아세포에 의해 유발된 뼈 병리에서, 수반되는 병리학은 낮은 뼈 미네랄 밀도, 골다공증 및 뼈 통증을 포함한다 [가령, Haidar *et al.* (2011) Bone 48:425-432 참고]. 철분 과부하가 있을 경우, 수반되는 병리학은 헵시딘 억제 및 식이 철분의 과다흡수 [가령, Musallam *et al.* (2012) Blood Rev 26(Suppl 1):S16-S19 참고], 다발성 내분비 및 간 심유증/간경변증 [가령, Galanello *et al.* (2010) Orphanet J Rare Dis 5:11 참고], 그리고 철-과부하 심근 병증 [Lekawanvijit *et al.*, 2009, Can J Cardiol 25:213-218]을 포함한다.
- [1044] 비효율적인 적혈구 생성의 가장 흔한 원인은 지중해빈혈, 유전성 혈색소 병증이며, 이때 고유의 알파-및 베타-헤모글로빈쇄의 불균형은 적혈구아세포 성숙동안 증가된 세포자멸로 이어진다 [가령, Schrier (2002) Curr Opin Hematol 9:123-126 참고]. 지중해빈혈은 전 세계적으로 가장 빈번한 유전질환 중 하나이며, 역학적인 패턴의 변화는 미국 및 전세계적으로 증가되는 공중 보건 문제에 기여할 것으로 예측된다[Vichinsky (2005) Ann NY Acad Sci 1054:18-24]. 지중해빈혈 증후군은 그 심각도에 따라 명명된다. 따라서, α-지중해빈혈은 마이너(minor) α-지중해빈혈 (α-지중해빈혈 성향(trait)으로도 알려짐; 2개의 영향을 받은 α-글로빈 유전자), 헤모글로빈 H 질환 (3개의 영향을 받은 α-글로빈 유전자), 그리고 메이저(major) α-지중해빈혈 (태아수종(hydrops fetalis)으로도 알려짐; 4개의 영향을 받은 α-글로빈 유전자)를 포함한다. β-지중해빈혈은 β-지중해빈혈 마이너 (β-지중해빈혈 성향으로도 알려짐; 한개의 영향을 받은 β-글로빈 유전자), 중간(intermedia) β-지중해빈혈 (2개의 영향을 받은 β-글로빈 유전자), 헤모글로빈 E 지중해빈혈 (2개의 영향을 받은 β-글로빈 유전자), 그리고 β-지중해빈혈 메이저 (Cooley's 빈혈로도 공지됨; 2개의 영향을 받은 β-글로빈 유전자는 β-글로빈 단백질의 완벽한 부재를 초래한다). β-지중해빈혈은 여러 장기에 영향을 미치고, 상당한 병적 상태와 사망률과 관련이 있으며, 현재 평생 동안 치료해야 한다. 최근 몇 년 사이에 정기적인 수혈을 통해 철분의 길

레이트화와 함께 β -지중해빈혈 환자의 평균 수명이 연장되었지만, 수혈과 철분의 과도한 위장 흡수로 인한 철분 과다로 인해 심장병, 혈전증, 성선기능 저하증, 갑상선기능 저하증, 당뇨병, 골다공증 및 골감 감소증을 야기할 수 있다 [가령, Rund *et al.* (2005) *N Engl J Med* 353:1135-1146 참고]. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 지중해빈혈 증후군을 치료 또는 예방할 수 있다.

[1045] 일부 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성물질과 복합되어, 지중해빈혈 증후군 이외에 비효율적인 적혈구생성 장애를 치료하는데 이용될 수 있다. 이러한 장애는 다음의 질환을 포함한다: 철적모구(siderblastic) 빈혈 (유전적 또는 후천적); 적혈구이형성(dyserythropoietic) 빈혈 (유형 I 및 II); 겸상적혈구 빈혈; 유전성 구상적혈구증(hereditary spherocytosis); 피루베이트 키나제 결핍결핍; 상태, 이를 태면 엽산 결핍 (선천적 질환, 감소된 섭취, 또는 증가된 요구로 인한), 코발아민 결핍 (선천적 질환, 악성(pernicious) 빈혈, 손상된 흡수, 췌장 기능부전, 또는 감소된 섭취), 특정 약물, 또는 설명불가능한 원인(선천적 적혈구생성이상 빈혈, 난치성 거대적혈구성 빈혈, 또는 적백혈병)에 의한 잠재적인 거대적혈구(megaloblastic) 빈혈; 골수로성 빈혈(myelophthistic anemias), 예를 들면, 골섬유증(골수화생) 및 골수황폐증(myelophthsis) 포함; 선천성 적혈구조형성 포르피린증(congenital erythropoietic porphyria); 그리고 납 중독.

[1046] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 비효율적인 적혈구 형성을 위한 보충 요법과 함께 사용될 수 있다. 그러한 치료법은 적혈구 또는 전체 혈액을 수혈하여 빈혈을 치료하는 것이다. 만성 또는 유전성 빈혈에서, 반복되는 수혈로 인해 철성 항상성에 대한 정상적인 기전이 압도되고, 결국 심장, 간 및 내분비샘과 같은 중요한 조직에 철분이 독성적으로 및 잠재적으로 치명적으로 축적된다. 따라서, 비효율적인 적혈구 생성증으로 인하여 만성적으로 고통받는 환자를 위한 보충 요법은 소변 및/또는 대변에서 철분 배설을 촉진시키고, 조직 철분 과다를 방지하거나 역전시키는 하나 또는 이상의 철-킬레이트 분자로 치료하는 것을 포함한다 [가령, Hershko (2006) *Haematologica* 91:1307-1312; Cao *et al.* (2011), *Pediatr Rep* 3(2):e17 참고]. 효과적인 철-킬레이트제는 철 이온에 선택적으로 결합하고 중화시킬 수 있어야 하고, 이는 산화된 형태의 비-트랜스페린 결합된 철은 히드록시 래디칼 및 산화 생성물의 촉매 생성을 통해 대부분의 철 독성을 설명한다 [가령, Esposito *et al.* (2003) *Blood* 102:2670-2677 참고]. 이들 물질은 구조적으로 다양하지만, 모두 화학량론적으로 1 : 1 (헥사덴테이트 물질), 2 : 1 (트리덴테이트) 또는 3 : 1 (바이덴테이트)에서 개별 철 원자와 함께, 중화 8 면체 배위 착물을 형성할 수 있는 산소 또는 질소 공여체 원자를 가지고 있다 [Kalinowski *et al.* (2005) *Pharmacol Rev* 57:547-583]. 일반적으로, 효과적인 철-킬레이트화제는 비교적 낮은 분자량 (예, 700 달톤 미만)이며, 영향을 받는 조직에 접근할 수 있도록 물 및 지질 모두에 용해성을 갖는다. 철-킬레이트 분자의 특정 예로는 매일 비경구 투여가 요구되는 박테리아 기원의 헥사덴테이트 제제인 데페록사민(deferoxamine)과 구강 활성 합성 제제인 데페리프론(deferiprone) (바이덴테이트) 및 데페라시록스(deferasirox) (트리덴테이트)가 있다. 두 가지 철 킬레이트 제제의 당일 투여로 구성된 병용 요법은 킬레이션 단독 요법에 반응이 없는 환자에게도 효과가 있으며, 디페록사민 단독만으로는 환자의 순응도가 떨어지는 문제를 극복하는 데에도 도움이 된다 [Cao *et al.* (2011) *Pediatr Rep* 3(2):e17; Galanello *et al.* (2010) *Ann NY Acad Sci* 1202:79-86].

[1047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "복합하여", "~의 조합" 또는 "공동 투여"는 제2 요법이 여전히 신체에서 효과적하도록 투여하는 임의의 형태를 의미한다 (예를 들어, 2개 화합물이 환자에서 동시에 효과적이며, 이들 두 화합물의 공조상승효과를 포함할 수 있음). 유효성은 혈액, 혈청 또는 혈장에서 측정가능한 약물 농도와 관련이 없을 수도 있다. 예를 들면, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형 또는 별도 제형으로, 동시, 순차적 또는 상이한 일정에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 그러한 치료를 받는 개인은 다른 치료법의 결합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 하나 또는 그 이상의 다른 추가적인 물질들 또는 보조 요법과 동시에, 이보다 앞서, 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 치료제는 특정 약제에 대해 결정된 투여량 및/또는 일정으로 투여될 것이다. 요법에서 사용하는 특정 조합은 본 명세서의 길항제와 치료 및/또는 얻을 수 있는 바람직한 치료 효과의 양립 가능성을 고려할 것이다.

[1048] 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 비효율적인 적혈구 형성을 위한 헵시딘 또는 헵시딘 항진제와 함께 사용될 수 있다. 간에서 주로 생산되는 순환하는 폴리펩티드인 헵시딘은 흡수성 장 세포, 간세포 및 대식세포에 국한된 철-배출 단백질인 페로포르틴(ferroportin)의 분해를 유도할 수 있는 능력으로 인해 철 대사의 마스터 조절자로 간주된다. 대체로, 헵시딘은 세포의 철의 이용 가능성을 감소시키므로, 헵시딘 항진용제는 비효율적인 적혈구 생성의 치료에 유익할 수 있다 [가령, Nemeth (2010) *Adv*

Hematol 2010:750643 참고]. 이러한 견해는 β -지중해빈혈의 마우스 모델에서 증가된 해파 시딘 발현의 유의한 효과에 의해 뒷받침된다 [Gardenghi *et al.* (2010) J Clin Invest 120:4466-4477].

- [1049] 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 임의선택적으로 EPO 수용체 활성화물질과 복합되어, 너무 작은 크기의(소세포성), 너무 큰 크기의(거대 세포 성), 기형의, 또는 비정상적으로 착색된 (저색소성) RBC로 부분적으로 특징 지어지는 적혈구의 장애성 성숙의 빈혈을 치료하는데도 적합하다.
- [1050] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 본 발명의 치료 유효량의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 및 EPO 수용체 활성화 제를 이를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 빈혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 구체예들에서, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 EPO 수용체 활성화제와 함께 사용하여, EPO의 부작용에 민감한 환자에서 이들 활성화제의 필요한 투여량을 감소시킬 수 있다. 이들 방법은 환자의 치료 및 예방 치료에 사용될 수 있다.
- [1051] 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 특히 EPO 수용체 활성화제의 저용량 범위에서 적혈구의 증가를 달성하기 위해 EPO 수용체 활성화제와 조합하여 사용될 수 있다. 이는 고용량의 EPO 수용체 활성화제와 관련된 공지된 오프-타겟 효과 및 위험을 감소 시키는데 유익할 수 있다. EPO의 주요 부작용으로는 예를 들어, 헤마토크릿 또는 헤모글로빈 수준의 과도한 증가와 적혈구중이 포함된다. 헤마토크릿 수치가 상승하면, 고혈압 (특히 고혈압의 악화) 및 혈관 혈전증이 유발될 수 있다. 보고된 EPO의 다른 부작용 중 일부는 고혈압과 관련이 있으며, 두통, 인플루엔자-유사 증후군, 섀트 차단, 혈전증으로 인한 심근경색 및 뇌경련, 고혈압 뇌증 및 적혈구 혈액 세포 부전이 있다. 가령, Singibarti (1994) J. Clin Investig 72(suppl 6), S36-S43; Horl *et al.* (2000) Nephrol Dial Transplant 15(suppl 4), 51-56; Delanty *et al.* (1997) Neurology 49, 686-689; and Bunn (2002) N Engl J Med 346(7), 522-523 참고).
- [1052] 단, 본 명세서의 변이체 ActRIIB 단백질은 EPO와 다른 기전에 의해 작용하지만, 이들 길항제는 EPO에 잘 반응하지 않는 환자에서 적혈구 및 헤모글로빈 수준을 증가시키는데 유용 할 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 길항제는 정상 수준에서부터 증가된 용량의 EPO (> 300IU/kg/주)를 투여해도 목표 수준까지 헤모글로빈 수준을 증가시키지 못하는 환자에게 유익할 수 있다. 부적절한 EPO 반응을 겪는 환자는 모든 유형의 빈혈에서 발견되지만, 더 많은 수의 비-반응자는 암 환자 및 말기 신장질환 환자에게서 특별히 더 흔히 관찰된다. EPO에 대한 부적절한 반응은 구성적 (EPO를 사용한 첫 번째 치료시 관찰됨)이거나 후천적 (EPO 반복 치료시 관찰됨)일 수 있다.
- [1053] 특정 구체예들에서, 본 명세서는 환자의 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수를 측정함으로써 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료되었거나 또는 치료될 후보를 관리하는 방법을 제공한다. 혈액학적 매개변수는 본 발명의 길항제로 치료될 후보인 환자에 대한 적절한 투약을 평가하고, 치료 중 혈액학적 매개변수를 모니터링하고, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제로 치료하는 동안 투여량을 조절할지 여부 및/또는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제의 적절한 유지 투여량을 평가하는데 사용될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 수준을 벗어나는 경우, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 투여를 감소, 지연 또는 중絶시킬 수 있다.
- [1054] 본원에서 제공된 방법에 따라 측정될 수 있는 혈액학적 매개변수는 예를 들어 적혈구 수준, 혈압, 철 저장 및 당업계에서 인정된 방법을 사용하여 증가된 적혈구 수준과 상호 관련이 있는 체액에서 발견되는 다른 물질을 포함한다. 이러한 매개변수는 환자의 혈액 샘플을 사용하여 결정될 수 있다. 적혈구 세포 수준, 헤모글로빈 수준, 및/또는 헤마토크릿 수준의 증가는 혈압 증가의 원인일 수 있다.
- [1055] 한 구체예에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료될 후보 환자에서 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 범위를 벗어나거나 정상의 상측에 있는 경우, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 투여의 개시는 혈액학적 매개변수가 자연적으로 또는 치료적 중재를 통해 정상 수준 또는 허용 가능한 수준으로 되돌아 올 때까지 지연될 수 있다. 예를 들면, 후보 환자가 고혈압 또는 전-고혈압 환자인 경우, 환자는 혈압을 낮추기 위해 혈압 강하제로 치료할 수 있다. 환자의 상태에 알맞은 혈압 강하제를 사용할 수 있는데, 예를 들어, 이뇨제, 아드레날린 억제제(알파 차단제 및 베타 차단제 포함), 혈관 확장제, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 등이 있다., 혈압은 식이 요법과 운동 요법을 사용하여 치료할 수도 있다. 유사하게, 후보자 환자가 정상보다 낮은 철 저장 또는 정상보다 낮은 철 저장을 가지고 있는 경우, 환자의 철 저장이 정상 수준 또는 수용 가능한 수준으로 회복 될 때까지, 환자는 적절한 식이 요법 및/또는 철 보충제를 사용하여 치료할 수 있다. 적혈구 수치 및/또는 헤모글로빈 수치가 정상보다 높은 환자의 경우, 공개된 ActRIIB 단백질의 하나 또는 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의

투여는 수준이 정상 수준 또는 허용 수준으로 회복될 때까지 지연될 수 있다.

[1056] 특정 구체예들에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료될 후보 환자에서 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 정상 범위를 벗어나거나 정상의 상측에 있는 경우, 투여 시작이 지연되지 않을 수도 있다. 그러나, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여량 또는 투여 빈도는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질이 투여시 발생하는 혈액학적 매개변수의 수용불가능한 증가 위험을 감소시킬 수 있는 양으로 설정될 수 있다. 대안으로, 이 환자를 위하여 바람직하지 않은 수준의 혈액학적 매개변수를 다루는 치료제와 함께 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질을 조합한 치료법을 개발할 수 있다. 예를 들면, 환자가 고혈압을 갖는 경우, 본 명세서의 하나 또는 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 및 혈압 강하제의 투여를 포함하는 치료 요법이 설계될 수 있다. 바람직한 철 저장보다 낮은 철 저장을 갖는 환자의 경우, 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질 및 철 보충제의 치료 요법이 개발될 수 있다.

[1057] 한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수들에 대한 기저 매개변수(baseline parameter) (들)은 이 기저 값에 근거하여 이 환자용으로 확립된 적절한 투여 섭생 및 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료될 후보 환자에 대해 확립될 수 있다. 대안으로, 환자의 병력에 근거하여 확립된 기저 매개변수를 사용하여 환자에 대한 적절한 길항제-투여 요법을 통지할 수 있다. 예를 들면, 건강한 환자가 정의된 정상 범위를 초과하는 확립된 기저 혈압을 갖는 경우, 이 환자의 혈압을 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제로 치료하기 전, 일반인에게 정상적인 것으로 간주되는 범위로 가져갈 필요는 없다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료하기 전, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수에 대한 환자의 기저 값은 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제로 치료하는 동안 혈액학적 매개변수의 변화를 모니터링하기 위한 관련 비교 값으로 사용할 수도 있다.

[1058] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료받는 환자에서 측정된다. 혈액학적 매개변수는 치료 중 환자를 모니터링하고, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 길항제 또는 다른 치료제와의 추가 투약으로 투약을 조정 또는 종료하는 데 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여로 혈압, 적혈구 수치 또는 헤모글로빈 수치가 증가하거나, 또는 철 저장량이 감소한다면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여량은 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수에서 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 효과를 감소시키기 위하여 빈도 또는 그 양이 감소될 수 있다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여로 인하여 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 환자에게 불리하도록 변화된다면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 상기 혈액학적 매개변수(들)이 수용가능한 수준으로 회복될 때까지 일시적으로, 또는 영구적으로 중단될 수 있다. 유사하게, 하나 또는 그 이상의 혈액학적 매개변수가 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여량 또는 투여 빈도를 줄인 후에도 허용 가능한 범위 내에 들지 않는다면, 투약이 종료될 수 있다. 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투여 감소 또는 종료에 추가 또는 대안으로, 이 환자는 예를 들어 혈압 강하제 또는 철 보충제와 같은 혈액학적 매개변수 (들)의 바람직하지 않은 수준을 다루는 추가의 치료제를 투여할 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질로 치료된 환자의 혈압이 상승되었고, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 동일한 수준으로 투여를 지속할 것이라면, 혈압-강하제를 치료 요법에 추가되며, 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투약이 감소되고 (가령, 양 및/또는 빈도), 혈압-강하제를 치료 요법에 추가되거나, 또는 본 명세서의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질의 투약을 종료하고, 혈압-강하제로 이 환자를 치료할 수 있다.

[1059] 7. 약학 조성물

[1060] 특정 구체예들에서, 본 발명의 화합물 (가령, 변이체 ActRIIB 단백질, 동종체 또는 이형 형태)은 약학적으로 수용가능한 담체와 함께 제형화된다. 예를 들면, 변이체 ActRIIB 단백질은 단독으로 또는 약학 제제 (치료 조성물)의 성분으로서 투여될 수 있다. 대상 화합물은 인간 또는 동물 용 의약에 사용하기 위한 임의의 편리한 방법으로 투여 용으로 제형화될 수 있다.

[1061] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서의 치료 방법은 상기 조성물을 국소적으로, 전신 투여하거나, 또는 임플란트 또는 장치로부터 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 투여 될 때, 본 발명에서 사용하기 위한 치료용 조성물은 물론 발열성 물질이 없는 생리적으로 허용되는 형태이다. 또한, 조성물은 표적 조직 부위 (예를 들어, 뼈, 연골, 근육, 지방 또는 뉴런), 예를 들어, 조직 손상을 갖는 부위로 전달하기 위해 점성 형태로 캡슐화되거나

주입되는 것이 바람직할 수 있다. 국소 투여는 상처 치유 및 조직 복구에 적합할 수 있다. 전술한 바와 같이, 상기 조성물에 전술한 변이체 ActRIIB 단백질 조성물 이외의 치료 목적으로 유용한 제제가 임의선택적으로 포함되거나, 또는 대안으로 또는 추가적으로 본 발명의 방법에서 대상 화합물(가령, 변이체 ActRIIB 단백질)과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[1062] 특정 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 표적 조직 부위로 하나 또는 그 이상의 치료 화합물 (예를 들어, 변이체 ActRIIB 단백질)을 전달할 수 있는 매트릭스를 포함하고, 이는 발생하는 조직을 위한 구조를 제공하고, 신체 내로 최적으로 재흡수될 수 있다. 예를 들면, 상기 매트릭스는 상기 변이체 ActRIIB 단백질의 지연 방출을 제공할 수 있다. 이러한 매트릭스는 다른 이식된 의학 용도에 현재 사용되는 재료로 형성될 수 있다.

[1063] 매트릭스 재료는 생체적합성, 생분해성, 기계적 성질, 미용적 외관 및 경계면 성질을 기반으로 선택될 수 있다. 해당 조성물의 특정 용도가 적절한 제형을 규정할 것이다. 상기 조성물에 대한 잠재적 매트릭스는 생분해가능하며, 화학적으로 황산칼슘, 인산삼칼슘, 히드록시아파타이트, 폴리락트산 및 폴리안하이드리드로 규정될 수 있다. 다른 잠재적 물질은 예를 들면, 뼈 또는 피부 콜라겐과 같이, 생분해가능하며, 생물학적으로 잘 규정된 물질이다. 또한 매트릭스는 순수 단백질 또는 세포외 매트릭스 성분들로 구성된다. 다른 잠재적 매트릭스는 비-생분해성이며, 화학적으로 예를 들면, 소결(sintered) 히드록시아파타이트, 바이오글라스, 알루미늄이트 또는 기타 세라믹과 같이 비-생분해성이며, 화학적으로 규정된다. 매트릭스는 예를 들면, 폴리락트산 및 히드록시아파타이트 또는 콜라겐 및 인산삼칼슘과 같이 전술한 유형의 물질의 조합을 포함할 수도 있다. 바이오 세라믹은 공극 크기, 입자 크기, 입자 형태 및 생분해성을 변경시키기 위하여 조성물(예, 칼슘-알루미늄이트-포스페이트) 및 공정이 변경될 수 있다.

[1064] 특정 구체예들에서, 본 발명의 변이체 ActRIIB 단백질은 예를 들면, 캡슐, 카시에(cachets), 알약, 테블릿, 로젠지(풍미제 베이스, 이를 테면 보통 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가탄 이용), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비-수성 액체에 용액 또는 현탁액, 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 에멀션, 또는 엘릭시르(elixir) 또는 시럽, 또는 당의정(pastilles) (비활성 베이스, 이를 테면 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 이용), 및/또는 구강 세척제 및 이와 유사한 것으로 경구 투여될 수 있는데, 이들 각각은 예정된 양의 활성 성분을 함유한다. 물질은 또한 볼루스(bolus), 연질약(electuary), 또는 페이스트로 또한 투여될 수 있다.

[1065] 경구 투여용 고체 투약형 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 및 이와 유사한 것들)에서, 본 발명의 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 담체, 이를 테면 시트르산 나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 다음중 임의의 것과 혼합될 수 있다: (1) 충전제 또는 증량제, 이를 테면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시 메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로스 및/또는 아카시아; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 붕해제, 이를 테면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4가 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 윤활제, 이를 테면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 테블릿 및 알약의 경우, 상기 약학 조성물은 완충 물질을 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라, 고-분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[1066] 경구 투여를 위한 액체 투약형은 약학으로 수용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함할 수 있다. 활성 성분에 추가하여, 액체 투약 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있으며, 이를 테면 물 또는 기타 용매, 가용화 물질 및/또는 유화제, 이를 테면 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩, 옥수수) 및 글리세롤, 테트라 하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물이 된다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향료, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[1067] 현탁액에는 활성 화합물에 추가하여, 현탁화제, 예컨대 에톡 시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록 시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가탄 및 이들의 혼합물이 포함될 수 있다.

[1068] 본원에 개시된 특정 조성물은 피부 또는 점막에 국소 투여될 수 있다. 국소 제제는 피부 또는 각질층 침투 증

진제로서 효과적인 것으로 공지된 하나 또는 그 이상의 다양한 제제를 추가로 포함할 수 있다. 이들의 예는 2-피콜리돈, N-메틸-2-피콜리돈, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 프로필렌 글리콜, 메틸 또는 이소프로필 알코올, 디메틸 술폭시드 및 아존이다. 제형을 화장용으로 허용하기 위해, 추가의 제제가 추가로 포함될 수 있다. 이러한 예로는 지방, 왁스, 오일, 염료, 향료, 방부제, 안정제 및 계면 활성제가 있다. 당 업계에 공지된 것과 같은 각질 용해제가 또한 포함될 수 있다. 예로는 살리실산과 황이다.

[1069] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 필요에 따라 임의의 보존제, 완충제 또는 추진체와 멸균 상태 하에서 혼합될 수 있다. 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 화합물(가령, 변이체 ActRIIB 단백질)이외에 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가탄, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[1070] 분말 및 스프레이는 대상 화합물 이외에, 락토오스, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 규산 칼슘 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 클로로플루오로 탄화수소 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 치환되지 않은 탄화수소와 같은 통상적인 추진체를 추가로 포함할 수 있다.

[1071] 특정 구체예들에서, 비경구 투여에 적합한 약학 조성물들은 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질과 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 또는 사용 직전에 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말을 포함할 수 있는데, 이들은 항산화제, 완충액, 정균제, 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것들) 및 이들의 적절한 혼합물, 식물성 오일, 이를 태면, 올리브 오일, 주사가능한 유기 에스테르, 이를 태면, 에틸 올레에이트)을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 이를 태면, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[1072] 본 발명의 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 어쥬번트(adjuvants)를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀 소르브산 및 이와 유사한 것들 비롯한 다양한 항박테리아 및 항진균제를 포함시킴으로써 확보될 수 있다. 조성물에 설탕, 염화나트륨 등의 등장화제를 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 예를 들어, 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴을 포함하는 흡수를 지연시키는 물질을 포함시킴으로써 주사가능한 약형의 연장된 흡수가 이루어질 수 있다.

[1073] 투여 섭생은 본 발명의 대상 화합물 (가령, 변이체 ActRIIB 단백질)의 작용을 변형시키는 다양한 인자를 고려하는 주치의에 의해 결정될 것이다. 다양한 요인은 치료할 질병에 따라 달라진다. 근육 질환의 경우, 이러한 인자는 형성되기를 원하는 근육량, 질병에 가장 영향을 받는 근육, 약화된 근육의 상태, 환자의 연령, 성별 및 식이, 투여 시간을 포함할 수 있지만, 기타 임상 적 요인에 따라 달라질 수 있다. 최종 조성물에 기타 공지된 성장 인자를 추가하면 이 약형에 또한 영향을 줄 수 있다. 근육의 성장 및/또는 복구에 대한 주기적 평가 (예 : 강도 테스트, 근육 크기의 MRI 평가 및 근육 생검 분석)을 통해 진행 상황을 모니터링할 수 있다.

[1074] 본 발명의 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 변이체 ActRIIB 단백질은 함께 (동시에) 또는 상이한 시간 (순차적으로 또는 중첩)으로 투여될 수 있다. 또한, 변이체 ActRIIB 단백질은 다른 유형의 치료제, 예를 들어 연골-유도체, 뼈-유도체, 근육-유도체, 지방-감소제 또는 신경-유도체와 함께 투여될 수 있다. 두 가지 유형의 화합물은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 본 발명의 변이체 ActRIIB 단백질은 다른 치료제와 함께, 또는 아마도 상승적으로 작용할 수 있는 것으로 기대된다.

[1075] 특정 예에서, 다양한 골 형성, 연골-유도 및 골-유도 인자, 특히 비스포스포네이트가 기재되어 있다. 가령, EP 특허 출원 번호 148,155 및 169,016 참고. 예를 들면, 대상 변이체 ActRIIB 단백질과 복합될 수 있는 다른 인자로는 표피 성장 인자 (EGF), 혈소판 유도 성장 인자 (PDGF), 형질 전환 성장 인자 (TGF- α 및 TGF- β) 및 인슐린-유사 성장 인자 (IGF)를 포함한다.

[1076] 특정 구체예들에서, 본 발명은 또한 변이체 ActRIIB 단백질의 생체 내 생산을 위한 유전자 요법을 제공한다. 그러한 치료는 상기 나열된 바와 같은 장애를 갖는 세포 또는 조직 내로 상기 변이체 ActRIIB 폴리뉴클레오티드 서열을 도입함으로써 그의 치료 효과를 얻을 수 있다. 상기 변이체 ActRIIB 폴리뉴클레오티드 서열의 전달은 예를 들어, 키메라 바이러스 또는 콜로이드성 분산 시스템과 같은 재조합 발현 벡터를 사용하여 달성될 수 있다. 상기 변이체 ActRIIB 폴리뉴클레오티드 서열의 바람직한 치료 전달은 표적화된 리포솜을 사용하는 것

이다.

[1077] 본 명세서에서 교시된 바와 같이, 유전자 요법에 이용될 수 있는 다양한 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스, 유두종, 또는 바람직하게는 RNA 바이러스, 이를 테면, 레트로바이러스를 포함한다. 레트로바이러스 벡터는 무린 또는 조류 레트로바이러스의 유도체다. 단일 외부 유전자가 삽입될 수 있는 레트로바이러스 벡터의 예로는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 모로니 무린 백혈병 바이러스 (MoMuLV), 하베이 무린 육종 바이러스 (HaMuSV), 무린 유방 종양 바이러스 (MuMTV), 및 라우스 육종 바이러스 (RSV). 다수의 추가 레트로바이러스 벡터가 다중 유전자를 혼입할 수 있다. 이들 모든 벡터는 선택가능한 표지의 유전자를 전달 또는 혼입하여, 형질유도된 세포를 동정 및 생성할 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 예를 들면, 당, 당지질, 또는 단백질을 부착시킴으로써, 표적-특이적으로 만들어질 수 있다. 항체를 이용한 바람직한 표적화가 이루어진다. 당업자는 특이적 폴리뉴클레오티드 서열을 레트로바이러스 게놈 안에 삽입시키거나 또는 바이러스 외피에 부착시켜, 상기 변이체 ActRIIB 폴리뉴클레오티드를 함유하는 레트로바이러스 벡터의 표적 특이적 운반이 가능하다는 것을 인지할 것이다. 하나의 바람직한 구체 예에서, 벡터는 뼈, 연골, 근육 또는 신경 세포/조직을 표적으로 한다.

[1078] 대안으로, 조직 배양 세포는 통상적인 인산칼슘 형질감염에 의해 레트로바이러스 구조 유전자 (gag, pol, 및 env)를 인코딩하는 플라스미드로 직접적으로 형질감염될 수 있다. 이들 세포는 관심 대상의 유전자를 함유하는 벡터 플라스미드로 형질감염된다. 생성 세포는 레트로바이러스 벡터를 배양 배지로 방출한다.

[1079] 본 발명의 변이체 ActRIIB 폴리뉴클레오티드에 대한 또다른 표적화된 전달 시스템은 콜로이드성 분산 시스템이다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구, 비드, 그리고 수중유 에멀션, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함하는 지질-기반 시스템을 포함한다. 본 발명의 바람직한 콜로이드 시스템은 리포솜이다. 리포솜은 인공 막 소포로, 시험관 및 생체내 운반 비이클로 유용하다. RNA, DNA, 및 고유 비리온은 수성 내부에 포집되고, 생물학적 활성 형태로 세포로 운반된다 [가령, Fraley, et al. (1981) Trends Biochem. Sci., 6:77 참고]. 리포솜 비이클을 이용한 효과적인 유전자 전달 방법은 당분야에 공지되어 있다 [가령, Mannino, et al. (1988) Biotechniques, 6:682, 1988 참고]. 리포솜의 조성물은 통상 인지질의 조합으로, 스테로이드, 특히 콜레스테롤을 포함할 수 있다. 다른 인지질 또는 다른 지질도 사용될 수 있다. 리포솜의 물리적 성질은 pH, 이온 강도 그리고 이가양이온 존재에 따라 달라진다.

[1080] 리포솜 생산에 유용한 지질의 예는 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스핑 고지질, 세레브로시드 및 강글리오사이드와 같은 포스파티딜 화합물을 포함한다. 예시적인 인지질은 난 포스파티딜콜린, 디팔미토일 포스파티딜콜린 및 디스테아로일포스파티딜콜린을 포함한다. 리포솜의 표적화는 예를 들면, 장기(organ)-특이성, 세포-특이성, 및 소기관-특이성에 기반을 두고, 당분야에 공지되어 있다.

[1081] 구체예

[1082] 지금부터 본 발명이 일반적으로 기술되며, 단지 본 발명의 특정 구체예 및 실시 양태는 예시하기 위한 목적으로 포함되는 것으로, 이에 본 발명을 제한하려는 의도는 아니며, 하기 실시 예를 참조함으로써 보다 용이하게 이해될 것이다.

[1083] 실시예 1. ActRIIB-Fc 융합 단백질의 생성

[1084] 출원인은 최소의 링커 (3 개의 글리신 아미노산)를 사이에 두고 인간 G1Fc 도메인에 융합된 인간 ActRIIB의 세포외 도메인을 갖는 가용성 ActRIIB 융합 단백질을 제조하였다. 이 구조체는 ActRIIB-G1Fc로 지칭된다.

[1085] ActRIIB-G1Fc는 CHO 세포주로부터 정제된, 하기의 서열 번호: 5 (링커 밑줄이 있음)로 나타낸다:

[1086] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLGERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 5)

[1087] 상기 ActRIIB-G1Fc 단백질은 CHO 세포 계통에서 발현된다. 3가지 상이한 리더 서열이 고려되었다:

[1088] (i) 꿀벌 멜리틴 (HBML): MKFLVNVALFMVVYISYIYA (서열 번호: 7)

[1089] (ii) 조직플라스미노겐활성제 (TPA): MDAMKRGCLCCVLLLCGAVFVSP (서열 번호: 8)

- [1090] (iii) 고유: mtapwvalallwgslcag (서열 번호: 9).
- [1091] 선택된 형태는 TPA 리더를 사용하며 다음과 같은 미처리 아미노산 서열을 갖는다:
- [1092] MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPGASGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEEN
PQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPTGGGTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [1093] (서열 번호: 6)
- [1094] 이 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 10)에 의해 인코딩된다:
- [1095] A TGGATGCAAT GAAGAGAGGG CTCTGCTGTG TGCTGCTGCT GTGTGGAGCA GTCTTCGTTT CGCCCGGCGC CTCTGGGCGT GGGGAGGCTG
AGACACGGGA GTGCATCTAC TACAACGCCA ACTGGGAGCT GGAGCGCACC AACCAGAGCG GCCTGGAGCG CTGCGAAGGC GAGCAGGACA
AGCGGCTGCA CTGCTACGCC TCCTGGCGCA ACAGCTCTGG CACCATCGAG CTCGTGAAGA AGGGCTGCTG GCTAGATGAC TTCAACTGCT
ACGATAGGCA GGAGTGTGTG GCCACTGAGG AGAACCCCCA GGTGTACTTC TGCTGCTGTG AAGGCAACTT CTGCAACGAG CGCTTCACTC
ATTTGCCAGA GGCTGGGGGC CCGGAAGTCA CGTACGAGCC ACCCCCGACA GCGCCACCG GTGGTGAAC TCACACATGC CCACCGTGCC
CAGCACTGA ACTCCTGGGG GGACCGTCAG TCTTCTCTT CCCCCAAAA CCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA
CATGCGTGGT GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCTGAGGT CAAGTTCAAC TGGTACGTGG ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA
AGCCGCGGGA GGAGCAGTAC AACAGCACGT ACCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTCTGC ACCAGGACTG GCTGAATGGC AAGGAGTACA
AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GCCCTCCCAG CCCCATCGA GAAACCATC TCCAAAGCCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA CAGGTGTACA
CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGT CAGCCTGACC TGCTGGTCA AAGGCTTCTA TCCCAGCGAC ATCGCCGTGG
AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACGCCTCCC GTGCTGGACT CCGACGGCTC CTCTTCTCTC TATAGCAAGC
TCACCGTGA CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCATG AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA
GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT AAATGA (서열 번호: 10)
- [1096] CHO-세포 생산된 물질의 N-말단 서열 분석은 주요 서열-GRGEAE (서열 번호: 11)로 나타내었다. 특히, 문헌에 보고된 다른 구조물은-SGR ... 서열로 시작한다.
- [1097] 정제는 다음중 3개 또는 그 이상이 임의의 순서로 포함된 일련의 컬럼 크로마토그래피에 의해 실행될 수 있다: 단백질 A 크로마토그래피, Q 세파로즈 크로마토그래피, 페닐세파로즈 크로마토그래피, 크기 압출 크로마토그래피, 및 양이온 교환 크로마토그래피. 상기 정제는 바이러스 여과 및 완충액 교환으로 완성될 수 있다.
- [1098] 상기 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 또한 HEK293 세포 및 COS 세포에서 발현되었다. 모든 세포계통의 물질 및 적당한 배양 조건이 생체 내에서 근육 형성 활성을 갖는 단백질을 제공하였지만, 아마도 세포주 선별 및/또는 배양 조건과 관련하여 역가의 가변성이 관찰되었다.
- [1099] **실시예 2: 변이체 ActRIIB-Fc 단백질의 생성**
- [1100] 출원인은 ActRIIB의 세포의 도메인에서 일련의 돌연변이 (서열 변이)를 만들었고, 임의의 링커에 의해 결합된 변이체 ActRIIB 세포의 도메인과 Fc 도메인을 포함하는, 가용성 동종이량체 융합 단백질로서 이들 변이체 폴리펩티드를 생산하였다. 배경이 되는 ActRIIB-Fc 융합체는 서열 번호: 5에 나타난 바와 같은 ActRIIB-G1Fc이었다.
- [1101] 다양한 치환 돌연변이가 배경(background) ActRIIB-Fc 단백질에 도입되었다. 실시예 1에 제시된 데이터에 기초하여, TPA 리더로 발현되는 경우, 이들 구조체는 N-말단 세린이 결핍될 것으로 예상된다. 돌연변이는 PCR 돌연변이 유발에 의해 ActRIIB 세포의 도메인에서 생성되었다. PCR 후, 단편을 Qiagen 컬럼으로 정제하고, SfoI 및 AgeI로 분해하고 겔 정제하였다. 이러한 단편을 결찰(ligation)시, 인간 IgG1과 융합 키메라를 생성하도록 발현 벡터 pAID4 (WO2006/012627 참조)에 결찰시켰다. 대장균(E. coli) DH5α로의 형질전환시, 콜로니를 채취하고 DNA를 분리하였다. 무린 구조물(mFc)의 경우, 인간 IgG1를 대신하여 무린 IgG2a로 대체되었다. 모든 돌연변이체는 서열이 검증되었다.
- [1102] 프로세스안된 ActRIIB(K55A)-G1Fc의 아미노산 서열을 하기에 나타낸다 (서열 번호: 31). 신호 서열과 링커 서열은 실선 밑줄로 표시하고, K55A 치환은 이중밑줄로 표시된다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 31의 아미노산 서열이 제공된다.

1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51 GLERCEGEQD ARLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
 101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
 151 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 351 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 31)

ActRIIB(K55A)-G1Fc 융합 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 32)에 의해 인코딩된다:

1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
 101 AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
 151 GGCCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC GCCCGGCTGC ACTGTACGC
 201 CTCCTGGGCG AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
 251 GGCTAGATGA CTTCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
 301 GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
 351 GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
 401 CACCCCCGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 451 CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCTCT TCCCCCAA
 501 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 551 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 601 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 651 CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
 701 GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
 751 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 801 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 851 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
 901 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
 951 CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG
 1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCCCCGGG
 1101 TAAA (서열 번호: 32)

성숙 ActRIIB(K55A)-G1Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 33)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

1 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDARLHC YASWRNSSGT
 * 51 IELVKKG CWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
 101 GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS

[1133] 151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 [1134] 201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 [1135] 251 REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
 [1136] 301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK

[1137] (서열 번호: 33)

[1138] 프로세스안된 ActRIIB(K55E)-G1Fc의 아미노산 서열을 하기에 나타낸다 (서열 번호 : 34). 신호 서열과 링커 서열은 실선 밑줄로 표시하고, K55E 치환은 이중밑줄로 표시된다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 34의 아미노산 서열이 제공된다.

1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51 GLERCEGEQD ERLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
 101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
 151 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 351 EALHNHYTK SLSLSPGK (서열 번호: 34)

[1139]

[1140] ActRIIB(K55E)-G1Fc 융합 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 35)에 의해 인코딩된다:

[1141] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 [1142] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
 [1143] 101 AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
 [1144] 151 GGCCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC GAGCGGCTGC ACTGCTACGC
 [1145] 201 CTCCTGGCGC AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
 [1146] 251 GGCTAGATGA CTTCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
 [1147] 301 GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
 [1148] 351 GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
 [1149] 401 CACCCCCGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 [1150] 451 CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAAA
 [1151] 501 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 [1152] 551 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 [1153] 601 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 [1154] 651 CAACAGCAGC TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCTG CACCAGGACT
 [1155] 701 GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
 [1156] 751 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 [1157] 801 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 [1158] 851 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCAGCGA CATCGCCGTG
 [1159] 901 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCTCC
 [1160] 951 CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG

- [1161] 1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
- [1162] 1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCCCCGGG
- [1163] 1101 TAAA (서열 번호: 35)
- [1164] 성숙 ActRIIB(K55E)-G1Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 36)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.
- [1165] 1 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDERLHC YASWRNSSGT
- [1166] 51 IELVKKG CWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
- [1167] 101 GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
- [1168] 151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
- [1169] 201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
- [1170] 251 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
- [1171] 301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK
- [1172] (서열 번호: 36)
- [1173] 프로세스안된 ActRIIB(F82I)-G1Fc의 아미노산 서열을 하기에 나타낸다(서열 번호: 37). 신호 서열과 링커 서열은 실선 밑줄로 표시하고, F82I 치환은 이중밑줄로 표시된다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 37의 아미노산 서열이 제공된다.
- 1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
- 51 GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDINC YDRQECVATE
- 101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
- 151 PAPELLGGPS VFLEPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
- 201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
- 251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
- 301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
- 351 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 37)
- [1174]
- [1175] ActRIIB(F82I)-G1Fc 융합 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 38)에 의해 인코딩된다:
- [1176] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
- [1177] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
- [1178] 101 AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
- [1179] 151 GGCCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC AAGCGGCTGC ACTGCTACGC
- [1180] 201 CTCCTGGGCG AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
- [1181] 251 GGCTAGATGA CATCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
- [1182] 301 GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
- [1183] 351 GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
- [1184] 401 CACCCCGGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
- [1185] 451 CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAAA
- [1186] 501 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
- [1187] 551 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG

[1188] 601 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 [1189] 651 CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
 [1190] 701 GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
 [1191] 751 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 [1192] 801 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 [1193] 851 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
 [1194] 901 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
 [1195] 951 CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG
 [1196] 1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 [1197] 1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 [1198] 1101 TAAA (서열 번호: 38)

[1199] 성숙 ActRIIB(F82I)-G1Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 39)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[1200] 1 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 [1201] 51 IELVKKGCWL DDINCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
 [1202] 101 GGPEVTYEPPTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 [1203] 151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 [1204] 201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 [1205] 251 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
 [1206] 301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL S PGK
 [1207] (서열 번호: 39)

[1208] 프로세스안된 ActRIIB(F82K)-G1Fc의 아미노산 서열을 하기에 나타낸다(서열 번호: 40). 신호 서열과 링커 서열은 실선 밑줄로 표시하고, F82K 치환은 이중밑줄로 표시된다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 40의 아미노산 서열이 제공된다.

1 MDAMKRGRLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51 GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDKNC YDRQECVATE
 101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
 151 PAPELLGGPS VFLFPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 351 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 40)

[1210] ActRIIB(F82K)-G1Fc 융합 폴리펩티드는 폴리펩티드는 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 41)에 의해 인코딩된다:

[1211] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 [1212] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
 [1213] 101 AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
 [1214] 151 GGCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC AAGCGGCTGC ACTGCTACGC

[1215] 201 CTCCTGGCGC AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
 [1216] 251 GGCTAGATGA CAAGAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
 [1217] 301 GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
 [1218] 351 GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
 [1219] 401 CACCCCCGAC AGCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 [1220] 451 CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCTCTT TCCCCCAAA
 [1221] 501 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 [1222] 551 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 [1223] 601 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 [1224] 651 CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCTG CACCAGGACT
 [1225] 701 GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
 [1226] 751 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 [1227] 801 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 [1228] 851 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
 [1229] 901 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
 [1230] 951 CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG
 [1231] 1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 [1232] 1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 [1233] 1101 TAAA (서열 번호: 41)

[1234] 성숙 ActRIIB(F82K)-G1Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 42)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

[1235] 1 GRGEAETREC IYNNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 [1236] 51 IELVKKGCWL DDKNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
 [1237] 101 GGPEVTYEPPTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 [1238] 151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 [1239] 201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 [1240] 251 REEMTKNVQS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
 [1241] 301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG PGK

[1242] (서열 번호: 42)

[1243] 구조체를 COS 또는 CHO 세포에서 발현시키고, 여과 및 단백질을 크로마토그래피로 정제하였다. 일부의 경우, 검증은 정제된 단백질보다는 조건화된 배지를 사용하여 수행하였다. 리포터 유전자 분석을 위한 샘플의 순도는 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯 분석에 의해 평가되었다.

[1244] 돌연변이체는 아래에 기술된 결합 분석법 및/또는 생물 검정법으로 시험하였다.

[1245] 대안으로, 하기에 나타낸 바와 같이(서열 번호: 53), 유사한 돌연변이가 5 개의 아미노산의 N-말단 절두 및 3 개의 아미노산의 C-말단 절두를 갖는 ActRIIB 세포의 도메인으로 도입될 수 있다. 이러한 절두된 ActRIIB 세포의 도메인은 서열 번호: 2에서 번호매김에 근거하여 ActRIIB(25-131)로 명명된다.

[1246] 25 ETRECIYNA NWELERTNQS GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK

[1247] 75 KGCWLDDFNC YDRQECVATE ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV

[1248] 125 TYEPPPT (서열 번호: 53)

[1249] 대응하는 배경 융합 폴리펩티드, ActRIIB(25-131)-G1Fc는 하기(서열 번호: 12)에 나타낸다.

[1250] 1 ETRECIYYNA NWELERTNQS GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK

[1251] 51 KGCWLDDFNC YDRQECVATE ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV

[1252] 101 TYEPPPTGGG THTCPPCAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV

[1253] 151 VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD

[1254] 201 WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLPSRREMTKNQ

[1255] 251 VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFFLYSKLTV

[1256] 301 DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 12)

[1257] **실시예 3. 세포-기반 검정에서 변이체 ActRIIB-Fc 단백질의 활성**

[1258] A204 세포-기반 검정을 이용하여 액티빈 A, GDF11 및 BMP9에 의한 신호생성에서 변이체 ActRIIB-Fc 단백질 간의 효과를 비교하였다. 간략하게 설명하면, 이 검정은 근육으로부터 유도된 인간 A204 횡문근육종 세포주(ATCC[®]: HTB-82[™])와 리포터 벡터 pGL3(CAGA)12 (Dennler *et al.*, 1998, EMBO 17: 3091-3100), 뿐만 아니라 형질감염 효과를 조절하기 위한 Renilla 리포터 플라스미드 (pRLCMV)를 이용한다. CAGA12 모티프는 TGF β -반응성 유전자 (예를 들면, PAI-1 유전자)에 존재하며, 이 벡터는 액티빈 A, GDF11, 그리고 BMP9를 포함하는 Smad2/3를 통한 신호생성을 할 수 있는 리간드에 일반적으로 사용된다.

[1259] 1 일차, A-204 세포를 하나 이상의 48-웰 플레이트로 옮겼다. 2 일차에, 이들 세포에 10 μ g pGL3(CAGA)12 또는 pGL3(CAGA)12(10 μ g) + pRLCMV (1 μ g) 및 Fugene로 형질감염되었다. 3 일차에, 0.1 % BSA를 함유하는 배지에서 희석된 리간드를 세포에 첨가하기 전, 1 시간 동안 ActRIIB-Fc 단백질과 예비-배양 하였다. 약 6 시간 후, 세포를 PBS로 행구고 용해시켰다. 세포 용해물을 루시퍼라제 분석에서 Smad 활성화의 정도를 측정 하였다.

[1260] 이 검정은 액티빈 A, GDF11, 그리고 BMP9에 의한 세포 신호 전달에 있어서 억제 효과에 대하여 변이체 ActRIIB-Fc 단백질을크리닝하는데 사용되었다. 인간 ActRIIB 세포외 도메인에 아미노산 치환을 혼입하는 동종 이량체 Fc 융합 단백질의 잠재력을 비-변형 인간 ActRIIB 세포외 도메인을 포함하는 Fc 융합 단백질의 효능과 비교 하였다.

동종이량체 ActRIIB-Fc 구조체의 억제 효능			
ActRIIB 단백질	IC ₅₀ (ng/mL)		
	액티빈 A	GDF11	BMP9
야생형	8	9	31
A24N	128	99	409
R40A	---	591	1210
E50K	132	180	721
E50P	756	638	~3000
E52A	198	71	359
E52K	762	296	~10000
K55A	15	11	122
K55D	396	365	5500
K55E	19	14	290
K55R	206	318	777
Y60K	---	414	Neg
Y60P	---	544	Neg
K74R	---	45	165
K74Y	---	Neg	Neg
K74A / L79P	---	Neg	Neg
L79K	---	477	Neg
L79P	---	Neg	Neg
L79R	---	234	Neg
D80A	---	Neg	Neg
F82I	11	9	277
F82K	10	15	~5000
F82W	---	276	Neg
F82W / N83A	---	389	~40000
V99E	---	Neg	Neg
V99K	---	Neg	---
Neg 테스트된 농도 범위에 걸쳐 억제 부재			
--- 테스트안됨			

[1261]

[1262]

위의 표에서 알 수 있듯이, ActRIIB 세포외 도메인의 단일 아미노산 치환은 세포-기반 리포터 유전자 분석에서 액티빈 A 또는 GDF11 억제와 BMP9 억제 사이의 균형을 변경시킬 수 있다. 변형안된 ActRIIB 세포외 도메인을 함유하는 융합 단백질과 비교하였을 때, 상기 변이체 ActRIIB(K55A)-Fc, ActRIIB(K55E)-Fc, ActRIIB(F82I)-Fc, 그리고 ActRIIB(F82K)-Fc는 BMP9 (증가된 IC₅₀ 값)의 억제에 효과가 덜하였지만, 액티빈 A 및 GDF11에 대한 억제는 기본적으로 감소되지 않고 유지한다.

[1263]

이들 결과에서, 변이체 ActRIIB-Fc 단백질, 이를 테면 ActRIIB(K55A)-Fc, ActRIIB(K55E)-Fc, ActRIIB(F82I)-Fc, 그리고 ActRIIB(F82K)-Fc는 변형안된 ActRIIB 세포외 도메인을 포함하는 Fc 융합 단백질과 비교하였을 때, 액티빈 A 및 GDF11에 대한 더욱 선택적인 길항제임을 나타낸다. 따라서, 이들 변이체는 특정 용도에서 ActRIIB-Fc 보다 더 유용할 것이며, 이때 이러한 선택적 길항작용이 유익하다. 실시예들은 BMP9 및 잠재적으로 BMP10의 길항 작용을 감소시키면서, 하나 또는 그 이상의 액티빈 A, GDF8 및 GDF11의 길항 작용을 유지하는 것이 바람직한 치료학적 예를 포함한다.

[1264]

실시예 4. 변이체 ActRIIB-Fc 동종이량체의 리간드 결합 프로파일

[1265]

BiacoreTM-기반 결합 검정을 이용하여, 실시예 3에서 스크리닝된 특정 변이체 ActRIIB-Fc 단백질, 뿐만 아니라 이전에 평가되지 않은 다른 변이체 ActRIIB-Fc 단백질의 리간드 결합 동력학을 비교하였다. 테스트되는 ActRIIB-Fc 단백질은 항-Fc 항체를 이용하여 상기 시스템에 독립적으로 포집되어 있다. 그 다음 리간드들을

주입하고, 포집된 수용체 단백질 위로 흐르도록 하였다. 37℃ 에서 분석된 변이체 ActRIIB-Fc 단백질의 결과를 도 8에 나타낸다. 변형안된 ActRIIB 세포의 도메인을 포함하는 Fc-융합 단백질과 비교하여, 상기 변이체 단백질 ActRIIB(K55A)-Fc, ActRIIB(K55E)-Fc, ActRIIB(F82I)-Fc, 그리고 ActRIIB(F82K)-Fc는 GDF11보다는 BMP9에 대한 친화력이 훨씬 더 감소하였다. 25℃ 에서 분석된 추가적인 변이체 ActRIIB-Fc 단백질의 결과를 도 9에 나타낸다.

[1266] 이 결과에서, K55A, K55E, F82I, 및 F82K은 액티빈 A 또는 GDF11에 대한 ActRIIB 친화력 감소보다 훨씬 더 크게 MP9에 대한 ActRIIB 결합 친화력을 감소시킨다는 것이 확인되었다. 따라서, 이들 변이체 ActRIIB-Fc 단백질은 특정 용도에서 변형안된 ActRIIB-Fc 단백질보다 더 유용할 것이며, 이때 이러한 선택적 길항작용이 유익하다. 실시예들은 BMP9의 길항 작용을 감소시키면서, 하나 또는 그 이상의 액티빈 A, 액티빈 B, GDF8 및 GDF11의 길항 작용을 유지하는 것이 바람직한 치료학적 예를 포함한다.

[1267] **실시예 5. 마우스에서 변이체 ActRIIB-Fc 동종이량체의 활성**

[1268] 선택된 변이체 ActRIIB-G1Fc 동종이량체는 생체내 활성 프로파일의 차이를 조사하기 위하여 마우스에서 테스트되었다. 성체 야생형 C57BL/6 마우스 (n = 한 집단에 8마리 마우스)에게 ActRIIB(K55A)-Fc, ActRIIB(K55E)-Fc, ActRIIB(F82I)-Fc, ActRIIB(F82K)-Fc, 변형안된 ActRIIB-Fc, 또는 비이클을 4주간 주당 2회 10 mg/kg (i.p.)의 투여량으로 투여하였다. 연구 종점은 다음을 포함한다: 체중; CBC, 시작 및 연구 종료에 핵자기공명 (NMR)에 의해 측정된 제지방량 및 지방총량.

[1269] 비이클-처리된 대조군과 비교하여, 연구 전과정에 걸쳐 변형안된 ActRIIB-Fc로 마우스를 처리하면 체중 증가가 3배 이상되었다. ActRIIB (F82I)-Fc (25 %)에 의해 유발된 체중 증가는 변형되지 않은 ActRIIB-Fc (29 %)에 의해 유발된 것과 거의 동일했지만, 다른 변이체 ActRIIB-Fc 단백질은 12-17 % 범위의 체중 증가가 있었다 (도 10). NMR 분석 결과, ActRIIB (F82I)-Fc 처리가 아래 표와 같이 비이클 대비 제지방량(total lean mass)과 전체 지방량을 유의적으로 증가시켰다.

테스트 물질	기선으로부터 제지방량에서 변화	기선으로부터 지방량의 변화
비이클	-2.3% ± 0.6%	17.6% ± 5.8%
ActRIIB-G1Fc	3.1% ± 0.7% (P < 0.001 vs 비이클)	-40.1% ± 5.6% (P = 0.0011 vs 비이클)
ActRIIB(F82I)-G1Fc	1.5% ± 0.7% (P < 0.001 vs 비이클)	-19.6% ± 6.3% (P < 0.01 vs 비이클)

[1270]

[1271] ActRIIB(F82I)-Fc는 ActRIIB-Fc에 의해 생성된 크기의 약 절반에 해당하는 제지방량과 지방량의 변화를 가져왔다. 제지방량 (전형적으로 마우스의 체중의 약 70%)이 지방량 (전형적으로 체중의 약 10%)보다 훨씬 더 많기 때문에, 제지방 및 지방 조직에서 표준화된 (백분율-기반) 변화는 이들 대응에서 절대 변화와는 상이하다는 점을 인지해야 한다. 비복근, 대퇴근, 및 흉근이 포함된 개별 골근육은 ActRIIB(F82I)-Fc를 이용한 치료 과정에서 비이클 대조와 비교하여 중량에서 모두 유의적으로 증가되었다.

[1272] 평가된 상기 5개 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 모두 비이클보다 적혈구 세포 매개변수 (RBC 카운트, 헤마토크릿, 그리고 헤모글로빈 농도)에 대하여 유의적으로 높은 값을 나타내었고, 그리고 이들 매개변수에 있어서 ActRIIB(F82I)-Fc 의 자극 효과는 변형안된 ActRIIB-Fc의 것들을 초과하였다 (도 11).

[1273] 따라서, 변이체 ActRIIB 세포의 도메인을 포함하는 동종이량체 Fc-융합 단백질은 적혈구 세포 및 골 근육에서 유익한 동화 효과를 발휘할 수 있을 뿐만 아니라 변형안된 ActRIIB-Fc 동종이량체의 것과 유사하게 지방조직에는 이화작용을 나타낼 수 있다. 그러나, 변이체 ActRIIB-Fc 동종이량체는 변형안된 ActRIIB-Fc와 비교하여 BMP9에 감소된 친화력으로 결합하고, 따라서 혈관 신생과 같은 그 리간드에 의해 매개되는 과정의 억제는 감소될 것이다. 이 신규한 선택성은 예를 들면, 적혈구 세포 및 근육에는 자극 효과를, 그리고 변경된 혈관신생은 필요하지 않지만, 지방에는 저해 효과를 필요로 하는 환자의 치료에 유용할 것이다.

[1274] **실시예 6. 비-인간 영장류에서 ActRIIB(F82I)-Fc 동종이량체의 활성**

[1275] 다음으로 출원인은 ActRIIB (F82I)-Fc 동종이량체가 비-인간 영장류의 RBC 매개 변수를 변경하는지 여부를 조사했다. 시노물구스 원숭이(*M. fascicularis*)(n = 한 집단에 4마리 원숭이)를 29-일 연구에서 1일차, 15일차에 ActRIIB(F2I)-GIFc, 변형안된 ActRIIB-GIFc, 또는 변형안된 ActRIIA-GIFc를 9 mg/kg (s.c.)으로 처리하였다. 도 12에 나타난 바와 같이, ActRIIB (F82I)-Fc 처리는 ActRIIB-Fc (음성 대조군)에 비교하여, ActRIIA-Fc (양성 대조군)와 유사한 양으로 RBC 수치를 증가시켰다. 헤모글로빈 농도 및 헤마토크릿에 대해 유사한 결과가 얻어졌다 (데이터는 나타나지 않음). 이들 데이터에서 ActRIIB(F82I)-Fc 동종이량체는 변형안된 ActRIIB-Fc 동종이량체과는 상이한 생체내 활성을 보유한다는 것이 확인되었다.

[1276] 실시예 7. ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체의 생성

[1277] 변형안된 인간 ActRIIB의 세포외 도메인과 위치 79에서 류신-글루탐산염 치환된 인간 ActRIIB를 포함하는 가용성 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이형 복합체의 생성을 고려하는데, 이들은 각각 세포외 도메인과 GIFc 도메인 사이에 위치한 링커와 함께, GIFc 도메인에 융합된다. 개별 구조체는 차례로 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드와 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드로 지칭되며, 이들 각 서열은 하기에 제시된다.

[1278] ActRIIB-Fc 또는 ActRIIB(L79E)-Fc 동형이량체 복합체와 반대로, ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이형복합체의 형성을 촉진하는 방법은 비대칭 이형화학적 복합체 형성을 유도하기 위하여 Fc 도메인의 아미노산 서열에 변경을 도입시키는 것이다. Fc 도메인을 이용하여 비대칭 상호작용 짝을 만드는 많은 상이한 방법들이 본 명세서에서 설명된다.

[1279] 한 가지 방법에서, 차례로 서열 번호: 43-45 및 46-48의 ActRIIB(L79E)-Fc 및 ActRIIB-Fc 폴리펩티드 서열에서 설명된 바와 같이, 하나의 Fc 도메인이 상호작용 면에 있는 양이온 아미노산을 도입시키도록 변경될 것이고, 한편 또다른 Fc 도메인은 이 상호작용 면에 음이온 아미노산을 도입시키도록 변경될 것이다. 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드 및 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드는 각각 PA 리더 (서열 번호: 8)를 이용한다.

[1280] 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 43)는 하기에 나타낸다:

[1281] 1 MDAMKRG LCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQ S
51 GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWEDDFNC YDRQECVATE
101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
301 EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351 EALHNNHYTQK SLSLSPG (서열 번호: 43)

[1282] 리더 (신호) 서열 및 링커는 선 밑줄로 표시하고, 그리고 상기 L79E 치환은 이중밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체보다는 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (산성 아미노산이 리신으로 대체됨)이 ActRIIB 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 43의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[1283] 이 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 단백질은 다음의 핵산 서열 (서열 번호: 44)에 의해 인코딩된다:

[1284] 1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[1285] 51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
[1286] 101 AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
[1287] 151 GGCCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC AAGCGGCTGC ACTGCTACGC
[1288] 201 CTCCTGGCGC AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
[1289] 251 GGGAAGATGA CTTCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG

[1290] 301 GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
 [1291] 351 GCGCTTCACT CATTGCCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
 [1292] 401 CACCCCCGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 [1293] 451 CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAAA
 [1294] 501 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 [1295] 551 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 [1296] 601 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 [1297] 651 CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
 [1298] 701 GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
 [1299] 751 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 [1300] 801 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 [1301] 851 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
 [1302] 901 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACGACA CCACGCCTCC
 [1303] 951 CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CTTTCTTCCT CTATAGCGAC CTCACCGTGG
 [1304] 1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 [1305] 1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 [1306] 1101 T (서열 번호: 44)

[1307] 성숙 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 45)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된다.

[1308] 1 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 [1309] 51 IELVKKGCWE DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
 [1310] 101 GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
 [1311] 151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
 [1312] 201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
 [1313] 251 REEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYDTT PPVLDSDGSF
 [1314] 301 FLYSDLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PG

[1315] (서열 번호: 45)

[1316] ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 46)의 상보적 형태는 다음과 같다:

1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51 GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
 101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
 151 PAPELLGGPS VFLFPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRKEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLK SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 351 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 46)

[1317]

[1318] 리더 서열 및 링커 서열은 밑줄로 표시된다. 상기 서열 번호: 43 및 45의 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드와

함께 이형이량체 형성을 유도하기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (글루탐산염과 아스파르트산이 리신으로 대체됨)이 상기 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 46의 아미노산 서열이 제공된다.

이 ActRIIB-Fc 융합 단백질은 핵산 (서열 번호: 47)에 의해 인코딩된다:

```

[1319]
[1320]      1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
[1321]      51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
[1322]     101  AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
[1323]     151  GGCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC AAGCGGCTGC ACTGCTACGC
[1324]     201  CTCCTGGGCG AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
[1325]     251  GGCTAGATGA CTTCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
[1326]     301  GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
[1327]     351  GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
[1328]     401  CACCCCCGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
[1329]     451  CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAAA
[1330]     501  ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
[1331]     551  TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
[1332]     601  GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
[1333]     651  CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
[1334]     701  GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
[1335]     751  GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
[1336]     801  ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGAA GGAGATGACC AAGAACCAGG
[1337]     851  TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
[1338]     901  GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCTTCC
[1339]     951  CGTGCTGAAG TCCGACGGCT CTTTCTTCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG
[1340]    1001  ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
[1341]    1051  GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
[1342]    1101  TAAA (서열 번호: 47)

```

성숙 ActRIIB-Fc 융합 단백질 서열 (서열 번호: 48)은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

[1344]      1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
[1345]     51  IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
[1346]    101  GGPEVTYEPPTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
[1347]    151  RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
[1348]    201  VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
[1349]    251  RKEMTKNQVS LTCLVKGFPY SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLKSDGSF
[1350]    301  FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMEALHN HYTKLSLSL PGK
[1351]      (서열 번호: 48)

```


[1352] 차례로 서열 번호: 45 및 서열 번호:48의 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 및 ActRIIB-Fc 폴리펩티드는 CHO 세포계에서 공동-발현되고, 정제되어, ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc을 포함하는 이형화합성 복합체가 생성될 수 있다.

[1353] 비대칭 Fc 융합 단백질을 이용한 이형다량체 복합체들의 형성을 촉진시키는 또다른 방법에서, 차례로 서열 번호: 49-50 및 51-52의 ActRIIB(L79E)-Fc 및 ActRIIB-Fc 폴리펩티드 서열에서 설명된 바와 같이, 상보적 소수성 상호작용과 추가적인 분자간 이황화결합을 도입하도록 Fc 도메인이 변경된다. 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드 및 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드는 각각 PA 리더 (서열 번호: 8)를 이용한다.

[1354] 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 폴리펩티드 서열 (서열 번호: 49)는 하기에 나타낸다:

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWEDDFNC YDRQECVATE
101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV
301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351 EALHNHYTQK SLSLSPG (서열 번호: 49)

```

[1355]

[1356] 신호 서열과 링커 서열은 실선 밑줄로 표시하고, L79E 치환은 이중밑줄로 표시된다. 가능한 동형이량체 복합체 보다는 상기 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체의 형성을 촉진시키기 위하여, 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 2개의 아미노산 치환 (세린이 시스테인으로 그리고 트레오닌이 트립토판으로 대체됨)이 상기 융합 단백질의 Fc 도메인에 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단에 리신이 추가된, 서열 번호: 49의 아미노산 서열이 제공될 수 있다.

[1357] 성숙 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 50)는 다음과 같다:

```

1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
51  IELVKKGCWE DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
101 GGPEVTYEPPTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKQPR EPQVYTLPPC
251 REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL PG
(서열 번호: 50)

```

[1365]

[1366] 상보적 형태의 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드 (서열 번호: 51)는 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

1  MDAMKRGGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
101 ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251 APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV KGFYPSDIAV
301 EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351 EALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 51)

```

[1367]

[1368] 리더 서열 및 링커는 밑줄로 표시된다. 상기 서열 번호: 49-50의 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 융합 폴리펩티드와 함께 이형이량체 형성을 유도하기 위하여, 4개의 아미노산 치환 (티로신은 시스테인으로, 트레오닌은 세린으로,

류신은 알라닌으로, 그리고 티로신은 발린으로 대체)이 상기 이중 밑줄로 표시된 바와 같이, 상기 ActRIIB-Fc 융합 폴리펩티드의 Fc 도메인 안으로 도입될 수 있다. 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거된, 서열 번호: 51의 아미노산 서열이 제공된다. 성숙 ActRIIB-Fc 융합 단백질 서열은 다음과 같고, 임의선택적으로 C-말단으로부터 리신이 제거될 수 있다.

```

1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
51  IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
101 GGPEVITYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVC1TLPPS
251 REEMTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT PPVLDSDGSF
301 FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKSLSLS PGK

```

[1369] (서열 번호: 52)

[1370] 차례로 서열 번호: 50 및 서열 번호:52의 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 및 ActRIIB-Fc 폴리펩티드는 CHO 세포계에서 공동-발현되고, 정제되어, ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc을 포함하는 이형화학적 복합체가 생성될 수 있다.

[1371] 다양한 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 복합체들의 정제는 다음중 3개 또는 그 이상이 임의의 순서로 포함된 일련의 컬럼 크로마토그래피에 의해 실행될 수 있다: 단백질 A 크로마토그래피, Q 세파로즈 크로마토그래피, 페닐세파로즈 크로마토그래피, 크기 압출 크로마토그래피, 양이온 교환 크로마토 그래피, 다중형태 크로마토 그래피 (예를 들어, 정전기 및 소수성 리간드 모두를 함유하는 수지로), 및 에피토프-기반 친화성 크로마토 그래피 (예를 들어, 항체 또는 ActRIIB의 에피토프에 대항하여 지향된 기능적으로 동등한 리간드)를 포함한다. 상기 정제는 바이러스 여과 및 완충액 교환으로 완성될 수 있다.

[1372] 실시예 8. ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이형체의 리간드 결합 프로파일

[1373] BiacoreTM-기반 결합 분석을 이용하여 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체의 리간드 결합 역동학과 변형 안된 ActRIIB-Fc 동종이량체의 것을 비교하였다. 융합 단백질은 항-Fc 항체를 이용하여 상기 시스템에 독립적으로 포집되어 있다. 이어서 리간드를 주입하고 37°C에서 포획 수용체 단백질 위로 흘려 보냈다. 결과는 아래 표에 요약되어 있고, 효과적인 리간드 트랩의 리간드 해리속도(k_d)는 회색 음영으로 나타낸다.

37°C에서 ActRII-Fc 동종이량체와 비교하여 ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체의 리간드 결합						
리간드	ActRIIB-Fc 동종이량체			ActRIIB-Fc:ActRIIB(L79E)-Fc 이중이량체		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
액티빈 A	7.4×10^6	1.9×10^{-4}	25	8.8×10^6	1.5×10^{-3}	170
액티빈 B	8.1×10^6	6.6×10^{-5}	8	8.3×10^6	2.1×10^{-4}	25
GDF3	1.4×10^6	2.2×10^{-3}	1500	5.8×10^5	5.9×10^{-3}	10000
GDF8	3.8×10^6	2.6×10^{-4}	70	3.4×10^6	5.0×10^{-4}	150
GDF11	4.1×10^7	1.7×10^{-4}	4	4.0×10^7	3.6×10^{-4}	9
BMP6	1.3×10^8	7.4×10^{-3}	56	3.3×10^8	1.8×10^{-2}	56
BMP9	5.0×10^6	1.3×10^{-3}	250	일과성*		>2800
BMP10	5.1×10^7	2.0×10^{-4}	4	4.8×10^7	2.0×10^{-3}	42
* 상호작용의 일시적 성질로 인한 중간생성물						

[1374]

[1375] 이 실시예에서, 2 개의 ActRIIB 폴리펩티드 쌍 중 하나의 단일 아미노산 치환은 비-변형된 ActRIIB-Fc 동종이량

체에 비해 Fc-융합 단백질의 리간드 결합 선택성을 변경시켰다. ActRIIB-Fc 동종이량체와 비교하였을 때, 상기 ActRIIB(L79E)-Fc 이종이량체는 대개 액티빈 B, GDF8, GDF11, 그리고 BMP6에 고-친화성 결합을 유지했지만, 액티빈 A 및 BMP10에 대한 약 10 배의 빠른 해리율 및 BMP9에 대한 결합 강도의 더 큰 감소를 나타냈다. 따라서, 변이체 ActRIIB-Fc 이형체는 특정 용도에서 변형안된 ActRIIB-Fc 동종이량체보다 더 유용할 것이며, 이때 이러한 선택적 길항작용이 유익하다. 실시예들은 액티빈 A, BMP9, 또는 BMP10의 길항 작용을 감소시키면서, 하나 또는 그 이상의 액티빈 B, GDF8, GDF11, 그리고 BMP6의 길항 작용을 유지하는 것이 바람직한 치료학적 예를 포함한다.

[1376] **참고자료에 통합**

[1377] 여기에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것처럼 본원에 참고로 인용된다. 주제의 특정 실시 예들이 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이고, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서 및 청구 범위를 검토하면 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 그 균등 물의 전체 범위 및 명세서와 함께 청구항을 참조하여 그러한 변형과 함께 결정되어야 한다.

[1378] ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCTGTGGCCGCTGCACATCGTCTGTGGACGCGTATCGCCAGCACGATCCCACCGCACGTTTCAGAAGTCGGTTAATAAC
GACATGATAGTCACTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACGTGTGTAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATG
AGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTGCCAT
GACCCCAAGCTCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGT
TCCTGTAGCTCTGATGAGTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTGTGCTAGTCATATTTCAAGTGACAGGCATC
AGCCTCTGCCACCACTGGGAGTTGCCATATCTGTCATCATCTTCTACTGCTACCGGTTAAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAACCGGC
AAGACCGGAAGCTCATGGAGTTCAGCGAGCACTGTGCCATCATCTGGAAGATGACCGCTCTGACATCAGCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAAC
ACAGAGCTGTGCCATTGAGCTGGACACCTGGTGGGAAAGTGCCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGCAGAACACTTCAGAGCAGTTTGAG
ACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCTATGAGGAGTATGCCTCTTGAAGACAGAGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCAG
TTCTGTACGGCTGAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGAAACAATACTGGCTGATACCGCCTTCCACGCCAAGGGCAACCTACAGGAGTACCTGACGCGCAT
GTCATCAGCTGGGAGGACCTGCGCAAGCTGGGCAGTCCCTCGCCGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATGTGGGAGGCCAAGATGCC
ATCGTGACAGGGACCTCAAGAGCTCCAATATCCTCGTGAAGAAGACCTAACCTGTGCTGTGACTTTGGGCTTCCCTGCGCTGTGACCCCTACTCTG
TCTGTGGATGACCTGGCTAACAGTGGGCAGGTGGGAACGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCTAGAAATCCAGGATGAATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTC
AAGCAGACCGATGTCTACTCCATGGCTCTGGTGCTCTGGGAAATGACATCTCGCTGTAATGACGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAGCCTCCATTTGGTTCC
AAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTGCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTTGAGAGATCGAGGGCGACCAGAAATTCCAGCTTCTGGCTCAACCACAGGGCATC
CAGATGGTGTGTGAGACGTTGACTGAGTGTGGGACCACGACCCAGAGGCCGCTCTCACAGCCAGTGTGTGGCAGAACGCTTCAGTGAGCTGGAGCATCTG
GACAGGCTCTCGGGAGGAGTGCTCGGAGGAGAAGATTCTGAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAA (서열 번호: 196)

[1379] ACGATCCCACCGCACGTTTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACGTGTGTAATTTTGTGATGTG
AGATTTTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAATGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAG
AATGACGAGAACATAAATACTAGAGACAGTTTGCCATGACCCCAAGTCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAG
GAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTCTCTGTAGCTCTGATGAGTGAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCT
GACTTGTGCTAGTCATATTTCAA (서열 번호: 197)

[1380] ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCTGTGGCCGCTGCACATCGTCTGTGGACGCGTATCGCCAGCACGATCCCACCGCACGTTTCAGAAGTCGGATGTGGAA
ATGGAGGCCAGAAAGATGAAATCATCTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCATCCACTGAGACATATTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACAACGGT
GCAGTCAAGTTTCCACAACGTGTGTAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGT
GAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAAATACTAGAGACAGTTTGCCATGACCCCAAGTCCCTACCATGACTTT
ATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTCTCTGTAGCTCTGATGAGTGAATGAC
AACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTGTGCTAGTCATATTTCAAGTGACAGGCATCAGCTCCTGCCACCACTGGGAGTTGCC
ATATCTGTATCATCATCTTCTACTGCTACCGGTTAAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAACCGGCAAGACGCGGAAGCTCATGGAGTTCAGC
GAGCACTGTGCCATCATCTGGAAGATGACCGCTCTGACATCAGCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAACACAGAGCTGTGCCATTGAGCTGGAC
ACCCTGGTGGGAAAGTGCCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGCAGAACACTTCAGAGCAGTTTGAGACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCTAT
GAGGAGTATGCCTCTTGAAGACAGAGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCAGTTCTGACGGCTGAGGAGCGGAAGACG
GAGTTGGGAAACAATACTGGCTGATACCGCCTTCCACGCCAAGGGCAACCTACAGGAGTACCTGACGCGCATGTATCAGCTGGGAGGACCTGCGCAAG
CTGGGAGCTCCCTCGCCGGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATGTGGGAGGCCAAGATGCCATCGTGACAGGGACCTCAAGAGCTCC
AATATCTCGTGAAGAACGACCTAACCTGTGCCTGTGTGACTTTGGGCTTCCCTGCGTCTGGACCTACTCTGTCTGTGGATGACCTGGCTAACAGTGGG
CAGGTGGAACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCTAGAATCCAGGATGAATTTGGAGAATGTTGAGTCCTCAAGCAGACCGATGTCTACTCCATGGCT

CTGGTGTCTGGGAAATGACATCTCGTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAGCCTCCATTTGGTTCCAAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTCGAA
AGCATGAAGGACAACGTGTTGAGAGATCGAGGGCGACCAGAAATTTCCAGCTTCTGGCTCAACCACAGGGCATCCAGATGGTGTGTGAGACGTTGACTGAG
TGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTCACAGCCAGTGTGTGGCAGAACGCTTCAGTGAGCTGGAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCG
GAGGAGAAGATTCTGAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAAA (서열 번호: 202)

[1381] ACGATCCCACCGCACGTTTCAGAAGTCGGATGTGAAATGGAGGCCAGAAAGATGAAATCATCTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCCATCCACTGAGACAT
ATTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACGTGTAAATTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACCAGAAA
TCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACA
GTTTGGCATGACCCCAAGCTCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTC
TTCATGTGTTCTGTAGTCTGTATGAGTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTGTCTAGTCATATTTCAA
(서열 번호: 203).

[1382] ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGTCAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGT
GCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATGGC
CTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAACAAGGATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACT
ACCACTCCTCCCTCAATTGCAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCAGAGATTATGTAATGTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACA
ACACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAGTTGCCATTATGCTTT
GGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGCTCTTACAGTATGAACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAA
CTGTTGGAGCTGATTGGCCGAGGTGCATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGGATGAGCGTCCAGTTGCTGTAAAAGTGTTTTCTTTGCAAACCGTCAG
AATTTTATCAACGAAAAGAATTTACAGAGTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGCAGATGGACGC
ATGGAATATTTGCTGTGTAGTGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGTATTTAAGTCTCCACACAAGTACTGGGTAAGCTCTTGCCGTCTGTGCAT
TCTGTTACTAGAGGACTGGCTTATCTTACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCATCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTA
GTGAAAAATGATGGAACCTGTGTTATTAGTGACTTTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAATAGACTGGTGCGCCAGGGGAGGAAGATAATGCAGCCATA
AGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAATTTGAGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCT
CTTGGACTAATCTATTGGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATGGCTTTTACAGACAGAGGTGGAAC
CATCCACTTTTGGAGATATGCAGGTTCTCGTGTCTAGGAAAAACAGAGCCCAAGTTCCAGAAGCCTGGAAGAAAAATAGCCTGGCAGTGAGTCACTC
AAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGTGCTGAGGAAAGGATGGCTGAACCTATGATGATTTGGGAAAGA
AACAAATCTGTGAGCCCAACAGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGCAACCTGTCACATAATAGGCGTGTGCCAAAAATTTGGTCTTATCCA
GATTATTCTTCTCTCATACTTGAAGACTCTATCCATCATACTGACAGCATCGTGAAGAATATTTCTCTGAGCATTCTATGTCCAGCACACCTTTGACT
ATAGGGGAAAAAACCGAAATTCATTAACCTATGAACGACAGCAAGCACAAGCTCGAATCCCCAGCCCTGAAACAAGTGTACCAGCCTCTCCACCAACACA
ACAACCACAAACACCACAGGACTCACGCCAAGTACTGGCATGACTACTATCTGAGATGCCATACCCAGATGAAACAATCTGCATACCACAAATGTTGCA
CAGTCAATTTGGGCAACCCCTGTCTGTTACAGCTGACAGAAGAAGACTTGGAAACCAACAGCTAGACCCAAAAGAAGTTGATAAGAACCTCAAGGAAAGC
TCTGATGAGAATCTCATGGAGCACTCTCTTAAACAGTTCAGTGGCCAGACCCACTGAGCAGTACTAGTTCTAGCTTGCTTTACCACTCATAAACTTGCA
GTAGAAGCACTGGACAGCAGGACTTCACACAGACTGCAATGGCCAAGCATGTTTGATTCTGTATGTTCTGCTACTCAGATCTATCCTCTCCCCAAGCAG
CAGAACCTTTCCAAAGAGACCTACTAGTTTGCTTTGAACACCAAAATTCACAAAAAGAGCCCGGCTAAAAATTTGGCAGCAAGCACAATCAAACTTGAAA
CAAGTCGAACTGGAGTTGCCAAGATGAATACAATCAATGCAGCAGAACCTCATGTGGTGACAGTCACCATGAATGGTGTGGCAGGTAGAAACCACAGTGT
AACTCCCATGCTGCCACAACCAATATGCCAATGGGACAGTACTATCTGGCCAAACAACCAATAGTGACACATAGGGCCCAAGAAATGTTGCAGAATCAG
TTTATTTGGTGAAGACACCCGGCTGAATATTAATTCAGTCTGTATGAGCATGAGCCTTTACTGAGACGAGAGCAACAAGCTGGCCATGATGAAGGTGTTCTG
GATCGTCTTGTGGACAGGAGGGAACGGCCACTAGAAGGTGGCCGAATAATTCCAATAACAACAACAGCAATCCATGTTTCAAGAACAGATGTTCTTGCACAG
GGTGTTCAGCAGCAGCAGATCTGGGCCATCAAAGCCAGAAGGCACAGAGGCCATAATTCTCTGGATCTTTAGCCACAAATGTCTGGATGGCAGC
AGTATACAGATAGGTGAGTCAACACAAGATGGCAATCAGGATCAGGTGAAAAGATCAAGAAACGTGTGAAAACCTCCCTATTCTCTTAAGCGGTGGCGCCCC
TCCACCTGGGTCTATCCACTGAATCGCTGGACTGTGAAGTCAACAATAATGGCAGTAAACAGGGCAGTTCATTCCAAATCCAGCACTGTGTTTACCTTGCA
GAAGGAGGCACTGTACAACATGGTGTCTAAAGATATAGGAATGAAGTGTCTG (서열 번호: 205)

[1383] TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAAATGGGACAATATTATGC
TCGAAAGGTAGCACCTGCTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAACAAGGATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGT
CACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCCTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACT
GAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACA (서열 번호: 206)

[1384] ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGTCAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGT
GCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATGGC
CTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAACAAGGATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACT
ACCACTCCTCCCTCAATTGCAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCAGAGATTATGTAATGTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACA

ACACCACTCAGTCCACCTCATTCAATTTAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAGTTGCCTTATGCTTT
GGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGTCTTCACAGTATGAACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCCCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAA
CTGTTGGAGCTGATTGGCCGAGGTGATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGATGAGCGTCCAGTTGCTGTAAAAGTGTTTTCTTTGCAAACCGTCAG
AATTTTATCAACGAAAAGAATTTACAGAGTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGCAGATGGACGC
ATGGAATATTTGCTGTGATGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGTATTTAAGTCTCCACACAAGTGAAGTGGGTAAGCTCTTGCCGCTCTGTGCAT
TCTGTTACTAGAGGACTGGCTTATCTTCACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCATCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTA
GTGAAAAATGATGGAACCTGTGTATTAGTGACTTTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAATAGACTGGTGCGCCAGGGGAGGAAGATAATGCAGCCATA
AGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAACCTGAGGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCT
CTTGACTAATCTATTGGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATGGCTTTTCAGACAGAGGTGGAAC
CATCCCACTTTTGAGGATATGCAGGTCTCTGCTGTAGGGAAAAACAGAGACCAAGTTCAGAAAGCCTGGAAGAAAAATAGCCTGGCAGTGAGGTCACTC
AAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGTGCTGAGGAAAGGATGGCTGAACCTATGATGATTTGGGAAAGA
AACAAATCTGTGAGCCCAACAGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGTAGG (서열 번호: 207)

[1385] TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGC
TCGAAAGGTAGCACCTGTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAACCAAGGATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGT
CACTATGAAGAATGTGTAGTAACCTACTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACT
GAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCAATTTAACCGAGATGAGACA (서열 번호: 208)

[1386] ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCACAGCTGTGGAAGCACCCCAAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCTGGAGTGCGGGGA
AGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCAAGAGTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACC
CAAGACCGGGCACAGGTGGAATGCAAGGATGCCGAGACAGTATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCGAGCCACCCAGCCCT
GGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGT
CCCCAGGCTGCCCAAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTGGTGCTGTGTTGGGCTGTTCTCTCTCTCTGCTGTGCTGGGCAGCATCATCTTGGCCCTGCTA
CAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGGCCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGT
TTCTCCCAGGTAATCCGGAAGGAGGTATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAAGTGGTTGCCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCT
CAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAATTCAGGCCCTACAGCAGGACACATTGTCCGATTATCACTGCCAGCCGGGGGGTCTGGCCGCTGTCTC
TCTGGGCCCTGCTGGTACTGGAATGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACTACTTGACCCAGTACACCAGTGAAGTGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTG
TCCCTGGCCAGGGCTGGCATTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACAGGTATTGCCACCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTC
ATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCATTGGAGACCTGGGCCTTGCTTGGTGTCCCTGGCCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCAAGGC
CCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGACAAGACTCTGGACCTACAGGATTTGGGCGATGGCCCTCCGACGAGCT
GATATTTACTCTTTGGCTGTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCAGATTTGAGGCTGACAGCAGTCCACCACCCTTCCAAGTGGCTATGAGGCA
GAACTGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGCCTTGGCAGTGCAAGAGAGGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAGAC
CCTGATGGGCTGAGGGAGCTCCTAGAAGACTGTTGGGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTGACAGCTGAGTGTGTACAGCAGCGCTGGCTGCCTTGGCCCAT
CCTCAAGAGAGCCACCCCTTCCAGAGAGCTGTCCACGTGGCTGCCACCTCTCTGCCAGAAGACTGTACTTCAATTCCTGCCCTACCATCTCCCTGT
AGGCCTCAGCGAGTGCTGCCACTTCAGCGTTCAGCAAGGCCCTTGTTCAGGAATCCTCAGCTGCCTGTACCCCTTCTCTCTGTG (서열 번호:
209)

[1387] CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGA
GCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAATGCAAGGATGCCGAGACAGTATGAGCCA
GGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCGAGCCACCCAGCCCTGGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAAT
TACAGCCATCTGCCTCCTCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGTCCCCAGGTGCCCGAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG (서열 번호:
210)

[1388] ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCACAGCTGTGGAAGCACCCCAAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCTGGAGTGCGGGGA
AGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCAAGAGTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACC
CAAGACCGGGCACAGGTGGAATGCAAGGATGCCGAGACAGTATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCGAGCCACCCAGCCCT
GGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGT
CCCCAGGCTGCCCAAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTGGTGCTGTGTTGGGCTGTTCTCTCTCTCTGCTGTGCTGGGCAGCATCATCTTGGCCCTGCTA
CAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGGCCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGT
TTCTCCCAGGTAATCCGGAAGGAGGTATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAAGTGGTTGCCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCT
CAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAATTCAGGCCCTACAGCAGGACACATTGTCCGATTATCACTGCCAGCCGGGGGGTCTGGCCGCTGTCTC
TCTGGGCCCTGCTGGTACTGGAATGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACTACTTGACCCAGTACACCAGTGAAGTGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTG
TCCCTGGCCAGGGCTGGCATTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACAGGTATTGCCACCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTC

ATTTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACCTGGGCCTTGCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCACAAGGC
CCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGGACAAGACTCTGGACCTACAGGATTGGGGCATGGCCCTCCGACGAGCT
GATATTACTCTTTGGCTCTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCCAGATTGAGGCCTGCAGTCCACCACCCTTCCAAGTGGCCTATGAGGCAGAAC
TGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGCCTTGGCAGTGCAGGAGAGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAGACCCTG
ATGGGC (서열 번호: 211)

[1389] CCCCCAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTAGGCCCTGGAGTGCGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGA
GCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGTAGGCCA
GGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCACCCAGCCCTGGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAAT
TACAGCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG (서열 번호:
212)

[1390] ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCACAGCTGTGGAAGCACCCCCAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTAGGCCCTGGAGTGCGGGA
AGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACC
CAAGACCGGGCACAGGTGGAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGTAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCACCCAGCCCT
GGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGT
CCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTGGTGCTGTGGGGCTGTTCTCCTCCTCCTGCTGCTGTGGGACGATCATCTTGGCCCTGCTA
CAGCGAAAGAACTACAGAGTGCAGAGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGGCCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGT
TTCTCCCAGGTAATCCGGAAGGAGGTGATGAGTGGTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAAGTGGTTGCCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCT
CAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAATTCAGGCCCTACAGCAGGACCATTTGTCCGATTATCACTGCCAGCCGGGGGGTCTGGCCGCTGCTC
TCTGGGCCCTGCTGGTACTGGAATGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACTACTTGACCCAGTACACCAGTACTGGGGAAGTTCCTGCGGATGGCACTG
TCCCTGGCCAGGGCTGGCATTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCACCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTC
ATTTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACCTGGGCCTTGCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCACAAGGC
CCAGCTGCCATCATGGAAGACCTGATGGGCTGAGGGAGCTCTAGAAGACTGTTGGGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTGACAGCTGAGTGTGTACAGCAG
CGCCTGGCTGCCTTGGCCATCTCAAGAGAGCCACCCCTTTCAGAGAGCTGTCCAGTGGCTGCCACCTCTCTGCCAGAAGACTGTACTTCAATTCCT
GCCCCATACCATCCTCCCTGTAGGCCTCAGCGGAGTGCTGCCACTTCAGCGTTAGCAAGGCCCTGTTCCAGGAATCCTCAGCCTGCCTGTACCCTTTCT
CCTGTG (서열 번호: 213)

[1391] CCCCCAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTAGGCCCTGGAGTGCGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGA
GCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGTAGGCCA
GGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCACCCAGCCCTGGCTCCACTCTCTTACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAAT
TACAGCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG (서열 번호:
214)

[1392] ATGACCTTGGGCTCCCCAGGAAAGGCCTTCTGATGCTGCTGATGGCCTTGGTGACCCAGGGAGACCCCTGTGAAGCCGCTCTCGGGGCCGCTGGTGACCTGC
ACGTGTGAGAGCCCACATTGCAAGGGGCCTACCTGCCGGGGGGCTGGTGACAGTAGTGCTGGTGCGGGAGGAGGGGAGGCCACCCCAAGAACATCGGGG
TGCGGGAACCTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACGAGTTTCGTCAACCACTACTGCTGCGACAGCCACCTTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTG
CTGGAGGCCACCCAACTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAGCTGGCCCTGATCCTGGGCCCCGTGTGGCCTGTGGCCCTGGTGGCCCTGGGT
GTCCTGGGCTGTGGCATGTCCGACGGAGGCAGGAGAAGCAGCGTGCCCTGCACAGCGAGCTGGGAGAGTCCAGTCTCATCTGAAAGCATCTGAGCAGGGC
GACAGCATGTGGGGGACCTCCTGGACAGTGACTGCACCACAGGGAGTGGCTCAGGGCTCCCTTCTGTTGTCAGAGGACAGTGGCACGGCAGGTTGCCTTG
GTGGAGTGTGTGGAAAAGCCGCTATGGCGAAGTGTGGCGGGCTTGTGGCACGGTGAGAGTGTGGCCGTCAAGATCTTCTCCTCGAGGGATGAACAGTCC
TGGTTCCGGGAGACTGAGATCTATAACACAGTGTGCTCAGACACGACAACATCCTAGGCTTCATCGCCTCAGACATGACCTCCCGAACTCGAGCAGCGAG
CTGTGGCTCATCACGCACTACACGAGCAGCGCTCCCTCTACGACTTTCTGCAGAGACAGACGCTGGAGCCCCATCTGGCTCTGAGGCTAGCTGTGTCCGCG
GCATGCGGCTGGCGCACCTGCACGTGGAGATCTTCGGTACACAGGGCAACACGACCATTTGCCACCGGACTTCAAGAGCCGCAATGTGTGGTCAAGAGC
AACCTGCAGTGTTCATCGCGACCTGGGCTGGCTGTGATGCACTCACAGGGCAGCGATTACCTGGACATCGGCAACAACCCGAGAGTGGGCACCAAGCGG
TACATGGCACCCGAGGTGCTGGACGAGCAGATCCGACGGACTGCTTTGAGTCTTACAAGTGACTGACATCTGGGCTTTGGCCTGGTGTGTGGGAGATT
GCCCCGCGGACCATCGTGAATGGCATCTGTGGAGACTATAGACCACCTTCTATGATGTGGTGCCCAATGACCCAGCTTTGAGGACATGAAGAAGGTGGTG
TGTGTGGATCAGCAGACCCCAACATCCCTAACCGGCTGGCTGCAGACCCGCTCCTCAGGCCTAGCTCAGATGATGCGGGAGTGTGGTACCCAAACCC
TCTGCCCCACTACCGCGCTGCGGATCAAGAAGACACTACAAAAAATTAGCAACAGTCCAGAGAAGCCTAAAGTGATTCAA (서열 번호: 215)

[1393] GACCTGTGAAGCCGCTCTCGGGGCCGCTGGTGACCTGCACGTGTGAGAGCCACATTGCAAGGGGCCTACCTGCCGGGGGGCTGGTGACAGTAGTGCTG
GTGCGGGAGGAGGGGAGGCACCCCAAGAACATCGGGGCTGCGGGAACCTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACGAGTTTCGTCAACCACTACTGC
TGCACAGCCACCTTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTGTGGAGGCCACCAACCTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAG (서열 번호:

216)

[1394] ATGGTAGATGGAGTGATGATTCTTCCTGTGCTTATCATGATTGCTCTCCCCTCCCCTAGTATGGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACCTCTACATG
TGTGTGTGTGAAGGTCTCTCCTGCGGTAATGAGGACCAGTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTTTCTCTACTGAGCATCAACGATGGCTTCCACGTCTACCAGAAA
GGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAGATGACCTGTAAGACCCCGCCGTCCTTGGCCAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGGACTGGTGTAACAGGAAC
ATCACGGCCAGCTGCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTGGAGGTGGCCTCATTATTCTCTGTAGTGTTCGCAGTATGT
CTTTTAGCCTGCCTGCTGGGAGTTGCTCTCCGAAAATTTAAAAGGCGCAACCAAGAAGCGCTCAATCCCCGAGACGTGGAGTATGGCACTATCGAAGGGCTC
ATCACCACCAATGTTGGAGACAGCACTTTAGCAGATTTATTGGATCATTCTGTGTACATCAGGAAGTGGCTCTGGTCTTCTCTTTCTGGTACAAAGAACAGTG
GCTCGCCAGATTACACTGTTGGAGTGTGTGCGGAAAGGCAGGTATGGTGAGGTGTGGAGGGGCAGCTGGCAAGGGGAGAATGTTGCCGTGAAGATCTTCTCC
TCCCCTGATGAGAAGTCATGTTTCAGGGAACGGAATTGTACAACACTGTGATGCTGAGGCATGAAAATATCTTAGGTTTCATTGCTTCAGACATGACATCA
AGACTCTCAGTACCCAGCTGTGGTTAATTACACATTATCATGAAATGGGATCGTTGTACGACTATCTTCAGCTTACTACTCTGGATACAGTTAGCTGCCTT
CGAATAGTGTGTCCATAGCTAGTGGTCTTGACATTTGCACATAGAGATATTTGGGACCAAGGGAACCCAGCCATTGCCCATCGAGATTTAAAGAGCAAA
AATATTCTGGTTAAGAAGAATGGACAGTGTTCATAGCAGATTTGGGCTGGCAGTCATGCATTCCCAGAGCACCAATCAGCTTGATGTGGGAACAATCCC
CGTGTGGGCACCAAGCGCTACATGGCCCCGAAGTTCTAGATGAAACATCCAGGTGGATTGTTTCGATTCTTATAAAAGGGTCGATATTTGGGCTTTGGA
CTTGTTTTGTGGGAAGTGCCAGGCGGATGGTGAGCAATGGTATAGTGGAGGATTACAAGCCACCGTTTCTACGATGTGGTTCCCAATGACCCAAGTTTGTAA
GATATGAGGAAGGTAGTCTGTGTGGATCAACAAAGGCCAAACATACCAACAGATGGTTCTCAGACCCGACATTAACCTCTCTGGCCAAGCTAATGAAAGAA
TGCTGGTATCAAAATCCATCCGCAAGACTCACAGCACTGCGTATCAAAAAGACTTTGACCAAAATTGATAATTCCTCGACAAATTGAAAAGTACTGT
(서열 번호: 217)

[1395] ATGGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACCTCTACATGTGTGTGTGAAGGTCTCTCCTGCGGTAATGAGGACCAGTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTT
TCCTACTGAGCATCAACGATGGCTTCCACGTCTACCAGAAAGGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAGATGACCTGTAAGACCCCGCCGTCCTTGGC
CAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGGACTGGTGTAACAGGAACATCACGGCCAGCTGCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTG
GAG (서열 번호: 218)

[1396] 1 ATGCCTCAGC TATACATTTA CATCAGATTA TTGGGAGCCT ATTTGTTTAT CATTCTCTGT
[1397] 61 GTTCAAGGAC AGAATCTGGA TAGTATGCTT CATGGCACTG GGATGAAATC AGACTCCGAC
[1398] 121 CAGAAAAAGT CAGAAAAATGG AGTAACCTTA GCACCAGAGG ATACCTTGCC TTTTAAAG
[1399] 181 TGCTATTGCT CAGGGCACTG TCCAGATGAT GCTATTAATA ACACATGCAT AACTAATGGA
[1400] 241 CATTGCTTTT CCATCATAGA AGAAGATGAC CAGGGAGAAA CCACATTAGC TTCAGGGTGT
[1401] 301 ATGAAATATG AAGGATCTGA TTTTCAGTGC AAAGATTCTC CAAAAGCCCA GCTACGCCGG
[1402] 361 ACAATAGAAT GTTGTGGAC CAATTTATGT AACCAGTATT TGCAACCCAC ACTGCCCCCT
[1403] 421 GTTGTATAG GTCCGTTTTT TGATGGCAGC ATTCGATGGC TGGTTTTGCT CATTCTATG
[1404] 481 GCTGTCTGCA TAATTGCTAT GATCATCTTC TCCAGCTGCT TTTGTTACAA ACATTATTGC
[1405] 541 AAGAGCATCT CAAGCAGACG TCGTTACAAT CGTGATTGG AACAGGATGA AGCATTATT
[1406] 601 CCAGTTGGAG AATCACTAAA AGACCTTATT GACCAGTCAC AAAGTTCTGG TAGTGGGTCT
[1407] 661 GGAATACCTT TATTGGTTCA GCGAACTATT GCCAAACAGA TTCAGATGGT CCGGCAAGTT
[1408] 721 GGTAAAGGCC GATATGGAGA AGTATGGATG GGCAAAATGGC GTGGCGAAAA AGTGGCGGTG
[1409] 781 AAAGTATTCT TTACCACTGA AGAAGCCAGC TGGTTTCGAG AACAGAAAT CTACCAAACT
[1410] 841 GTGCTAATGC GCCATGAAAA CATACTTGGT TTCATAGCGG CAGACATTAA AGGTACAGGT
[1411] 901 TCCTGGACTC AGCTCTATTT GATTACTGAT TACCATGAAA ATGGATCTCT CTATGACTTC
[1412] 961 CTGAAATGTG CTACACTGGA CACCAGAGCC CTGCTTAAAT TGGCTTATTC AGCTGCCTGT
[1413] 1021 GGTCTGTGCC ACCTGCACAC AGAAATTTAT GGCACCCAAG GAAAGCCCGC AATTGCTCAT
[1414] 1081 CGAGACCTAA AGAGCAAAAA CATCCTCATC AAGAAAAATG GGAGTTGCTG CATTGCTGAC
[1415] 1141 CTGGGCTTGT CTGTTAAATT CAACAGTGAC ACAAATGAAG TTGATGTGCC CTTGAATACC

- [1416] 1201 AGGGTGGGCA CCAAACGCTA CATGGCTCCC GAAGTGCTGG ACGAAAGCCT GAACAAAAAC
- [1417] 1261 CACTTCCAGC CCTACATCAT GGCTGACATC TACAGCTTCG GCCTAATCAT TTGGGAGATG
- [1418] 1321 GCTCGTCGTT GTATCACAGG AGGGATCGTG GAAGAATACC AATTGCCATA TTACAACATG
- [1419] 1381 GTACCGAGTG ATCCGCATA CGAAGATATG CGTGAGGTTG TGTGTGTCAA ACGTTTGCGG
- [1420] 1441 CCAATTGTGT CTAATCGGTG GAACAGTGAT GAATGTCTAC GAGCAGTTT GAAGCTAATG
- [1421] 1501 TCAGAAATGCT GGGCCACAA TCCAGCCTCC AGACTCACAG CATTGAGAAT TAAGAAGACG
- [1422] 1561 CTTGCCAAGA TGGTTGAATC CCAAGATGTA AAAATC (서열 번호: 219)
- [1423] 1 CAGAACTGAG ATAGTATGCT TCATGGCACT GGGATGAAAT CAGACTCCGA CCAGAAAAAG
- [1424] 61 TCAGAAAAATG GAGTAACCTT AGCACCAGAG GATACCTTGC CTTTTTAA GTGCTATTGC
- [1425] 121 TCAGGGCACT GTCCAGATGA TGCTATTAAT AACACATGCA TAACTAATGG ACATTGCTTT
- [1426] 181 GCCATCATAG AAGAAGATGA CCAGGGAGAA ACCACATTAG CTCAGGGTG TATGAAATAT
- [1427] 241 GAAGGATCTG ATTTTCAGTG CAAAGATTCT CAAAAGCCC AGCTACGCCG GACAATAGAA
- [1428] 301 TGTGTGCGGA CCAATTTATG TAACCAGTAT TTGCAACCCA CACTGCCCCC TGTGTGCATA
- [1429] 361 GGTCCGTTTT TTGATGGCAG CATTGCA (서열 번호: 220)
- [1430] ATGGCGGAGTCGGCCGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTGTCTCTGCTCGCCGGCAGCGGCGGGTCCGGGCCCCGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGT
GCGTGCAACAGCTGCCTCCAGGCCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACCATGTGCGCACC
TGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAAC
AGGATCGACTTGAGGGTGCCAGTGGTCACTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCCGGTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCCGGTGTTC
CTCCTGTTCTCATCATCATCATTTGTTTCTTGTCTTAATATCATCAGCGTGTCTATCACAACGCCAGAGACTGGACATGGAAGATCCCTCATGTGAG
ATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTCTCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCC
CGAACCATCGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGGGTGGTGATGTGGCTGTGAAAAATTTCTCTCT
CGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCAGAGATATACCAGACGGTCACTGTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGTGACAATAAAGATAAT
GGCAGCTGGACAGCTGTGGCTTGTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCCTGTTTGTATTATCTGAACCGGTACACAGTGACAATTGAGGGGATGATTAAG
CTGGCCTGTCTGCTGCTAGTGGGTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGCACCAAGGGAAGCCTGGAATTGCTCATCGAGACTTAAAGTCAAAGAAC
ATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAGCAGACCTGGGCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATTGACATTGCCCCGAATCAGAGG
GTGGGGACCAACAGATACATGGCCCCGAAGTACTTGATGAAACCATTAATATGAAACACTTTGACTCCTTTAAATGTGCTGATATTTATGCCCTCGGGCTT
GTATATTGGGAGATTGCTCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTGCCCTCTGACCCTTCCATTGAGGAA
ATGCGAAAGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAACATCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCACTGCGGGTGTGAGGGAAGATGATGCGAGAGTGT
TGGTATGCCAAGCGCGCAGCCCGCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCAGCTCAGCGTGCAGGAAGACGTGAAGATC (서열 번호:
221)
- [1431] TCCGGGCCCCGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACAGCTGCCTCCAGGCCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTC
AATCTGGATGGGATGGAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGAAGCCCTTCTACTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGC
AACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTTGAGGGTGCCAGTGGTCACTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCCGGTG
GAG (서열 번호: 222)
- [1432] ATGGCGGAGTCGGCCGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTGTCTCTGCTCGCCGGCAGCGGCGGGTCCGGGCCCCGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGT
GCGTGCAACAGCTGCCTCCAGGCCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACCATGTGCGCACC
TGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAAC
AGGATCGACTTGAGGGTGCCAGTGGTCACTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCCGGTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCCGGTGTTC
CTCCTGTTCTCATCATCATCATTTGTTTCTTGTCTTAATATCATCAGCGTGTCTATCACAACGCCAGAGACTGGACATGGAAGATCCCTCATGTGAG
ATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTCTCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCC
CGAACCATCGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGGGTGGTGATGTGGCTGTGAAAAATTTCTCTCT
CGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCAGAGATATACCAGACGGTCACTGTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGTGACAATAAAGCAGAC
TGCTCATTCTCATTGCCATGGGAAGTTGTAATGGTCTCTGTGCCCCAAGCTGAGGAGCCTTAGACTCCAATACAAGGAGGAAGGGGAAGAGCAAGA
TTTTTATCCCACTGAATAATGGCACCTGGACACAGCTGTGGCTTGTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCCTGTTTGTATTATCTGAACCGGTACACAGTG

ACAATTGAGGGGATGATTAAGCTGGCCTTGCTGCTGCTAGTGGGCTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGGCACCCAAGGGAAGCCTGGAATTGCTCAT
CGAGACTTAAAGTCAAAGAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAGCAGACCTGGGCCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATT
GACATTGCCCCGAATCAGAGGGTGGGGACCAACGATACATGGCCCCTGAAGTACTTGTATGAAACCATTAATATGAAACACTTTGACTCCTTTAAATGTGCT
GATATTTATGCCCTCGGGCTTGATATTGGGAGATTGCTCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTGCCC
TCTGACCCTTCCATTGAGGAAATGCGAAAGGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAACATCCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCCTGCGGGTGATG
GGGAAGATGATGCGAGAGTGTGGTATGCCAACGGCGCAGCCCGCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCAGCTCAGCGTGACGAAGACGTG
AAGATC (서열 번호: 223)

[1433] TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCACTGCCCTCCAGGCCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCTGCATGGTTTCCATTTTC
AATCTGGATGGGATGGAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTACTGCGCTGAGCTCGGAGGACCTGCGC
AACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTTGAGGGTGCCCACTGAGTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCGGTG
GAG (서열 번호: 224)

[illegible]

[1435] GCGGCGTGCTCCCGGGGCGACGGCGTTACAGTGTCTCTGCCACCTCTGTACAAAAACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTG
ACAGAGACCACAGACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAAATTCCTCGAGATAGGCCGCTTTGTATGTGCACCCCTCTTCAAAA
GGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAATAAAATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCTGTGGA
(서열 번호: 226)

[illegible]

[1437] GCGGCGTGCTCCCGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTCCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTC
ACAGAGACCACAGACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTTTGTATGTGCACCCCTCTTCAAAAAC
GGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAATAAAATAGAAGTTCCAAGTCTGAGTAAAGTCATCACCTGGCCCTTGGT

CCTGTGGAACGTG (서열 번호: 228)

[1438] ATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAATGTGGGCACCAAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCACCCCCGTCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGC
CACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACT
TCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTGGGACACTCCCATTCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAAGGAACGAATGT
AATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTGTGATGGACCTATACACCACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTAGT
TTGCTCTTGGTCCTTATCATATTATTTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGACCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGGATGAAACTTACATT
CCTCTGGAGAATCCCTGAGAGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCAGGAAGTGGATCAGGCCCTCCCTCTGCTGGTCCAAAGGACTATAGCTAAGCAGATT
CAGATGGTGAAACAGATTGGAAGGTCGCTATGGGGAAGTTTGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGGTAGCTGTGAAAGTGTCTTACCACAGAGGAA
GCCAGCTGGTTCAGAGAGACAGAAATATATCAGACAGTGTGTGATGAGGCATGAAAACATTTTGGGTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGACAGGGTCCTGG
ACCCAGTTGTACCTAATCAGAGACTATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATTATCTGAAGTCCACCACCTAGACGCTAAATCAATGCTGAAGTTAGCCTAC
TCTTCTGTACAGTGGCTTATGTCAATTACACACAGAAATCTTTAGTACTCAAGGCAAAACCAGCAATTGCCCATCGAGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTG
AAGAAAAATGGAACCTTGCTGTATTGCTGACCTGGGCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGAAGTTGACATACCCTAACACTCGAGTTGGCACC
AAACGCTATATGCCTCCAGAAGTGTGGACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCAGTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTGGCCTCATCCTTTGG
GAGGTTGCTAGGAGATGTGTATCAGGAGGTATAGTGAAGAATACCAGCTTCCTTATCATGACCTAGTGCCAGTGACCCCTCTTATGAGGACATGAGGGAG
ATTGTGTGCATCAAGAAGTTACGCCCTCATTCCCAAACCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATGGGAAAACCTCATGACAGAATGCTGGGCTCAC
AATCTGCATCAAGGCTGACAGCCCTGCGGGTTAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAGTCCAGGACATTAATACTC (서열 번호: 229)

[1439] AAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCACCCCCGTCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTGTC
AGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGT
CGGGACACTCCCATTCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAAC
AGAGATTTTGTGTGATGGACCTATACACCACAGG (서열 번호: 230)

[1440] ATGGGTTGGCTGGAAGAACTAACTGGCAGCTTCACATTTTCTTGCTCATTCTTCTCTATGCACACAAGGGCAAAACTTCTTGATAACATGCTTTTGCGA
AGTGACAGGAAAAATTAATGTGGGCACCAAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCACCCCCGTCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACCATTGT
CCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTA
GGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTGGGACACTCCCATTCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTA
CACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTGTGATGGACCTATACACCACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTAGTTTGCTCTTGGTC
CTTATCATATTATTTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGACCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGGATGAAACTTACATTCTCTCTGGAGAA
TCCCTGAGAGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCAGGAAGTGGATCAGGCCCTCCCTCTGCTGGTCCAAAGGACTATAGCTAAGCAGATTGAGTGGTAAA
CAGATTGGAAGGTCGCTATGGGGAAGTTTGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGGTAGCTGTGAAAGTGTCTTACCACAGAGGAAGCCAGCTGGTTC
AGAGAGACAGAAATATATCAGACAGTGTGTGATGAGGCATGAAAACATTTTGGGTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGACAGGGTCCTGGACCCAGTTGTAC
CTAATCAGAGACTATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATTATCTGAAGTCCACCACCTAGACGCTAAATCAATGCTGAAGTTAGCCTACTCTTCTGTCACT
GGCTTATGTCAATTACACACAGAAATCTTTAGTACTCAAGGCAAAACCAGCAATTGCCCATCGAGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGA
ACTTGTCTGTATTGCTGACCTGGGCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGAAGTTGACATACCCTAACACTCGAGTTGGCACCACACGCTATATG
CCTCCAGAAGTGTGGACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCAGTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTGGCCTCATCCTTTGGGAGGTTGCTAGG
AGATGTGTATCAGGAGGTATAGTGAAGAATACCAGCTTCCTTATCATGACCTAGTGCCAGTGACCCCTCTTATGAGGACATGAGGGAGATTGTGTGCATC
AAGAAGTTACGCCCTCATTCCCAAACCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATGGGAAAACCTCATGACAGAATGCTGGGCTCACAATCTGCATCA
AGGCTGACAGCCCTGCGGGTTAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAGTCCAGGACATTAATACTC (서열 번호: 231)

[1441] AACTTCTTGATAACATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAATGTGGGCACCAAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCACCCCCGTCAAAGGTCT
TTGCGTTGTAAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGG
TTGCCGTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTGGGACACTCCCATTCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACA
GAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTGTGATGGACCTATACACCACAGG (서열 번호:
232)

[1442] ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGCTTTTGTGTGAT
TCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCACTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTACAGATTTTGTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCA
TCACCAAAATGCCCAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATTATTACTGTGCCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGC
CAGGGTCGACAGTGTCTTACAGGAAGAAAAAGAGACCAATGTGGAGGAACCACTCTGTAGTGCAATCTGGTAAATGCTGGAAAAACTGTGAAAGATCTG
ATTTATGATGTGACCGCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTACGAAAATAGTAGGAAAAGGT
AGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCTGTGAGGCAGAAAT
TACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAACCTGGACTCAACTTGGCTGGTATCTGAATAT

CATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTT
CATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCG
GACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTT
GATGATACAAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTGAGTCGGA
GGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCA
AGTATCCCAAACAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGAGAATAATGCGTGAGTGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTT
CGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC (서열 번호: 233)

[1443] GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACCTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAAT
GGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTGCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAAAGTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCAAACTTGGACCCATGGAG (서열 번호: 234)

[1444] **ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTGCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACC**
GAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAAAGTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCAAACTTGGACCCATGGAGCTGCCATCATTATT
ACTGTGCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGTCGACAGTGTCTTACAGGAAGAAAAAGACCAATGTGGAG
GAACCACTCTCTGAGTGAATCTGGTAAATGCTGGAAAACTCTGAAAGATCTGATTATGATGTGACCGCTCTGGATCTGGCTCTGCTCTACCTCTGTGTG
GTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGAAGATGTGGCT
GTGAAAATATTCTCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCT
GCTGACAACAAAGATAATGGAACCTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACC
GTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGA
GACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTTGTGCCATAGCGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGAC
ATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGAC
ATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCACTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCA
GATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGG
AGAATAATGCGTGAGTGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAA
GCC (서열 번호: 235)

[1445] ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTGCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACC
GAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAAAGTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCAAACTTGGACCCATGGAG (서열 번호:
236)

[1446] ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGAT
TCTTCAAACCTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTGCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAAAGTGCACCTTCCAACAGGT
CTACCTCTGTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGG
GAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTT
GGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAACCTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGA
AATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCT
ATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTG
AACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTC
AAACGAGCTGACATCTATTCTGTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCACTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGAC
ATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTC
CGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAA
GAAGACTGCAAAGCC (서열 번호: 237)

[1447] GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACCTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAAT
GGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTGCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAAAGTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGA
AAAGGTAGATTGTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCA
GAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAACCTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCT
GAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCA
CACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTTGTGCC
ATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCA

GTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTGTGACCAGAAGTTT
CGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCTAACT
GCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC (서열 번호: 238)

[1448] ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGTCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGAT
TCTTCAAACCTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCTAGTTCACCAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTGTCAACAACATAAACTGCACCTTCCAAACAGAT
AATGGAACCTTGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATC
AAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAG
AATATCTTAGTAAAAAGTGTGAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCT
AAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGT
CTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTTCAGTCGGAGGAATGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAG
GAAATGAGAAAGGTTGTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAG
TGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA (서열
번호: 239)

[1449] GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACCTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAAT
GGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCTAGTTCCAAACATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTGTCAACAACATAAACTGCACCTTCCAAACAGATAATGAACTTGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGCTCCTTATAT
GACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACA
CAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTAAAAAGTGTGAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAG
CATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAAT
ATCTTTGAGTCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTTCAGTCGGAGGAATGTTGAGGAGTACCAA
TTGCCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAA
AGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCT
CAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA (서열 번호: 240)

[1450] 1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GCGGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
[1451] 51 TTCAGGTGCT ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA
[1452] 101 ATGCTAATTG GGAAAAAGAC AGAACCAATC AACTGGTGT TGAACCGTGT
[1453] 151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
[1454] 201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA
[1455] 251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAGACAG CCCTGAAGTA
[1456] 301 TATTTTGTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTATTT
[1457] 351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC
[1458] 401 CACCCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
[1459] 451 GCGGGGATTG TCATTTGTGC ATTTTGGGTG TACAGGCATC ACAAGATGGC
[1460] 501 CTACCCTCCT GACTTGTTC CAACTCAAGA CCCAGGACCA CCCCCACCTT
[1461] 551 CTCCATTACT AGGTTTGAAA CCACTGCAGT TATTAGAAGT GAAAGCAAGG
[1462] 601 GGAAGATTTG GTTGTGTCTG GAAAGCCAG TTGCTTAACG AATATGTGGC
[1463] 651 TGTCAAAATA TTTCCAATAC AGGACAAACA GTCATGGCAA AATGAATACG
[1464] 701 AAGTCTACAG TTTGCCTGGA ATGAAGCATG AGAACATATT ACAGTTCATT
[1465] 751 GGTGCAGAAA AACGAGGCAC CAGTGTGAT GTGGATCTTT GGCTGATCAC
[1466] 801 AGCATTTTCAT GAAAAGGGTT CACTATCAGA CTTTCTTAAG GCTAATGTGG
[1467] 851 TCTCTTGAA TGAAGTGTGT CATATTGCAG AAACCATGGC TAGAGGATTG

[1468] 901 GCATATTTAC ATGAGGATAT ACCTGGCCTA AAAGATGGCC ACAAACCTGC

[1469] 951 CATATCTCAC AGGGACATCA AAAGTAAAAA TGTGCTGTTG AAAACAACC

[1470] 1001 TGACAGCTTG CATTGCTGAC TTTGGGTTGG CCTTAAATTT TGAGGCTGGC

[1471] 1051 AAGTCTGCAG GCGATACCCA TGGACAGGTT GGTACCCGGA GGTACATGGC

[1472] 1101 TCCAGAGGTA TTAGAGGGTG CTATAAACTT CCAAAGGGAT GCATTTTGA

[1473] 1151 GGATAGATAT GTATGCCATG GGATTAGTCC TATGGGAACT GGCTTCTCGC

[1474] 1201 TGTACTGCTG CAGATGGACC TGTTAGATGAA TACATGTTGC CATTTGAGGA

[1475] 1251 GGAAATTGGC CAGCATCCAT CTCTTGAAGA CATGCAGGAA GTTGTGTGC

[1476] 1301 ATAAAAAAA GAGGCCTGTT TTAAGAGATT ATTGGCAGAA ACATGCTGGA

[1477] 1351 ATGGCAATGC TCTGTGAAAC CATTGAAGAA TGTGGGATC ACGACGCAGA

[1478] 1401 AGCCAGGTTA TCAGCTGGAT GTGTAGGTGA AAGAATTACC CAGATGCAGA

[1479] 1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT GGTCACAATG

[1480] 1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA

[1481] (서열 번호: 241)

[1482] 1 ATACTTGGA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTCTTTA ATGCTAATTG

[1483] 51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAAGTGGTGT TGAACCGTGT TATGGTGACA

[1484] 101 AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT TTCTGGTTCC

[1485] 151 ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA ACTGCTATGA

[1486] 201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAGACAG CCCTGAAGTA TATTTTGTGTT

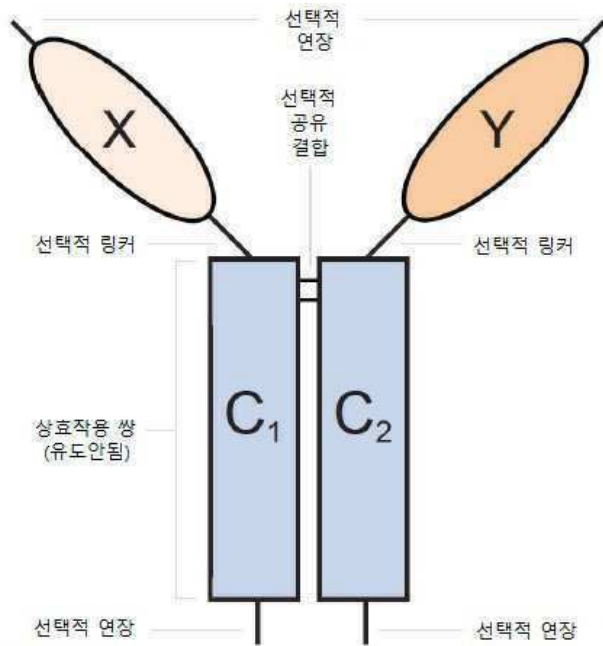
[1487] 251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT TCCGGAGATG

[1488] 301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC

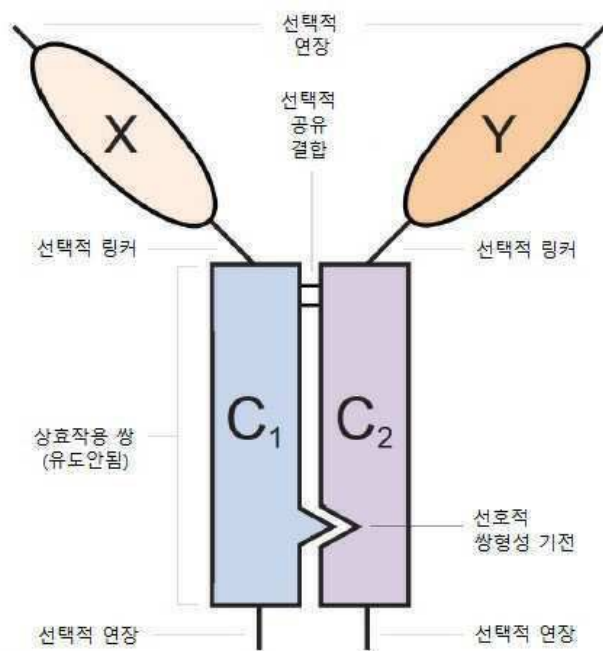
[1489] (서열 번호: 242)

도면

도면1a



도면1b



도면4

```

IgG1  -----THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  53
IgG4  ---ESKYGPPCPCSPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  57
IgG2  -----VECPPCPAPPVAG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  51
IgG3  EPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF  60

      **  ****  .  *  ****;****;**

IgG1  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  113
IgG4  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT  117
IgG2  NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT  111
IgG3  KWYVDCVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  120

:*****:***:*****:*****.***:.****

IgG1  ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  173
IgG4  ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  177
IgG2  ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  171
IgG3  ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTP  180

***:*****:*****.*****:***

IgG1  PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  225
IgG4  PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK  229
IgG2  PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  223
IgG3  PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK  232

*:*****:***:*****:***** **

```

도면5

20 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
70 IELVKKG CWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
120 GGPEVTTYEPP PTAPT (서열 번호: 1)

도면6

1 MTAPWVALAL LWGSLCAGSG RGEAE^TRECI YYNANWELER TN^QSGLERCE
 51 GEQDKRLHCY ASWRN^SSGTI ELVKKGCWLD DFNCYDRQEC VATEENPQVY
 101 FCCCEGNFCN ERFTHLPEAG GPEV^TYEPPP TAPT^LLLTVLA YSLLPIGGLS
 151 LIVLLAFWMY RHRKPPYGHV DIHEDPGPPP PSPLVGLKPL QLEIKARGR
 201 FGCVWKAQLM NDFVAVKIFP LQDKQSWQSE REIFSTPGMK HENLLQFIAA
 251 EKRGSNLEVE LWLITAFHDK GSLTDY^LLKGN IITWNE^LCHV AETMSRGLSY
 301 LHEDVPWCRG EGHKPSIAHR DFKSKNVLLK SDLTAVLADF GLAVRFEPGK
 351 PPGDTHGQVG TRRYMAPEVL EGAINFQ^RDA FLRIDMYAMG LVLWELVSRG
 401 KAADGPVDEY MLPFEEEIGQ HPSLEELQEV VVHK^KMRPTI KDH^WLKHPGL
 451 AQLCVTIEEC WDHD^AEARLS AGC^VVEERVSL IRRSVNGT^TS DCLVSLVTSV
 501 TNVDLPPKES SI (서열 번호: 2)

도면7

GGGCGTGGGGAGGCTGAGACACGGGAGTGCATCTACTACAACGCCAACTGGGAGCTGGAGCGCACCAACC
 AGAGCGGCCTGGAGCGCTGCGAAGGCGAGCAGGACAAGCGGCTGCACTGCTACGCCCTCCTGGCGCAACAG
 CTCTGGCACCATCGAGCTCGTGAAGAAGGGCTGCTGGCTAGATGACTTCAACTGCTACGATAGGCAGGAG
 TGTGTGGCCACTGAGGAGAACCCCCAGGTGTACTTCTGCTGCTGTGAAGGCAACTTCTGCAACGAGCGCT
 TCACTCATTTGCCAGAGGCTGGGGGCCCGGAAGTCACGTACGAGCCACCCCGACAGCCCCCACC
 (서열 번호: 3)

도면8

ATGACGGCGCCCTGGGTGGCCCTCGCCCTCCTCTGGGGATCGCTGTGGCCCGGCTCTGGGCGTGGGGAGG
CTGAGACACGGGAGTGCATCTACTACAACGCCAAGTGGGAGCTGGAGCGCACCAACCAGAGCGGCCTGGA
GCGCTGCGAAGGCGAGCAGGACAAGCGGCTGCACTGCTACGCCCTCCTGGCGCAACAGCTCTGGCACCATC
GAGCTCGTGAAGAAGGGCTGCTGGCTAGATGACTTCAACTGCTACGATAGGCAGGAGTGTGTGGCCACTG
AGGAGAACCCCCAGGTGTACTTCTGCTGCTGTGAAGGCAACTTCTGCAACGAGCGCTTCACTCATTTGCC
AGAGGCTGGGGGGCCCGAAGTCACGTACGAGCCACCCCGACAGCCCCACCCTGCTCACGGTGTGTGGCC
TACTCACTGCTGCCCATCGGGGGCCTTTCCCTCATCGTCTGCTGCGCTTTTGGATGTACCGGCATCGCA
AGCCCCCTACGGTCATGTGGACATCCATGAGGACCTGGGCCTCCACCACCATCCCTCTGGTGGGCCT
GAAGCCACTGCAGCTGCTGGAGATCAAGGCTCGGGGGCGCTTTGGCTGTGTCTGGAAGGCCAGCTCATG
AATGACTTTGTAGCTGTCAAGATCTTCCCACTCCAGGACAAGCAGTCGTGGCAGAGTGAACGGGAGATCT
TCAGCACACCTGGCATGAAGCACGAGAACCTGCTACAGTTCATTGCTGCCGAGAAGCGAGGCTCCAACCT
CGAAGTAGAGCTGTGGCTCATCACGGCCTTCCATGACAAGGGCTCCCTCACGGATTACCTCAAGGGGAAC
ATCATCACATGGAACGAAGTGTGTCTGTAGCAGAGACGATGTACGAGGCCTCTCATACCTGCATGAGG
ATGTGCCCTGGTGCCGTGGCGAGGGCCACAAGCCGTCTATTGCCACAGGGACTTTAAAAGTAAGAATGT
ATTGCTGAAGAGCGACCTCACAGCCGTGCTGGCTGACTTTGGCTTGGCTGTTCGATTTGAGCCAGGGAAA
CCTCCAGGGGACACCCACGGACAGGTAGGCACGAGACGGTACATGGCTCCTGAGGTGCTCGAGGGAGCCA
TCAACTTCCAGAGAGATGCCTTCTGCGCATTGACATGTATGCCATGGGGTTGGTGTGTGGGAGCTTGT
GTCTCGCTGCAAGGCTGCAGACGGACCCGTGGATGAGTACATGCTGCCCTTTGAGGAAGAGATTGGCCAG
CACCTTCCGTTGGAGGAGCTGCAGGAGGTGGTGGTGCACAAGAAGATGAGGCCACCATTAAAGATCACT
GGTTGAAACACCCGGGCCTGGCCAGCTTTGTGTGACCATCGAGGAGTGTGGGACCATGATGCAGAGGC
TCGCTTGTCGCGGGGCTGTGTGGAGGAGCGGGTGTCCCTGATTCCGAGGTCGGTCAACGGCACTACCTCG
GACTGTCTCGTTTCCCTGGTGACCTCTGTCAACCAATGTGGACCTGCCCCCTAAAGAGTCAAGCATCTAA
(서열 번호: 4)

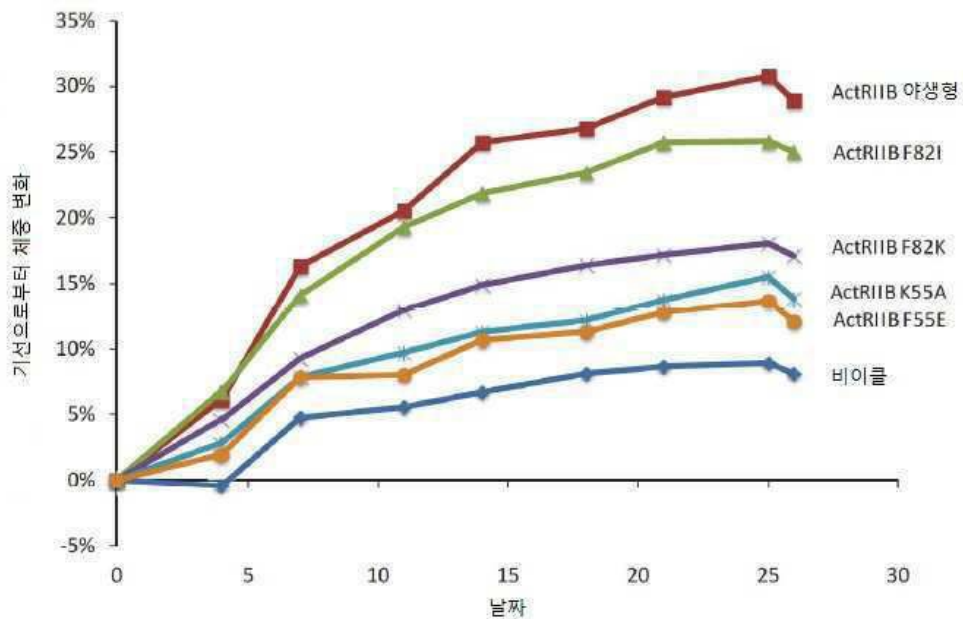
도면9

37°C에서 동중이량체 ActRIIB-Fc 단백질에 의한 리간드 결합												
ActRIIB 단백질	액티빈 A			GDF11			BMP9			BMP10		
	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (pM)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (pM)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (pM)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (pM)
야생형	2.3 ×10 ⁶	1.1 ×10 ⁻⁴	47	1.0 ×10 ⁷	1.2 ×10 ⁻⁴	12	3.0 ×10 ⁷	1.1 ×10 ⁻³	37	3.6 ×10 ⁷	1.6 ×10 ⁻⁴	4
K55A	3.0 ×10 ⁶	1.4 ×10 ⁻⁴	46	1.6 ×10 ⁷	4.0 ×10 ⁻⁴	26	4.9 ×10 ⁷	7.0 ×10 ⁻³	142	3.2 ×10 ⁷	7.4 ×10 ⁻⁴	23
K55A / F82I	5.7 ×10 ⁶	2.7 ×10 ⁻⁴	47	2.2 ×10 ⁷	2.0 ×10 ⁻³	90	1.6 ×10 ⁷	2.1 ×10 ⁻³	134	1.3 ×10 ⁸	8.6 ×10 ⁻⁴	7
K55E	2.5 ×10 ⁶	1.6 ×10 ⁻⁴	64	1.2 ×10 ⁷	6.3 ×10 ⁻⁴	52	1.1 ×10 ⁸	3.0 ×10 ⁻²	270	3.4 ×10 ⁷	4.7 ×10 ⁻⁴	14
K74A	3.2 ×10 ⁷	1.1 ×10 ⁻³	34	1.9 ×10 ⁶	8.1 ×10 ⁻⁴	430	1.7 ×10 ⁸	6.2 ×10 ⁻²	360	7.5 ×10 ⁷	2.5 ×10 ⁻³	33
L79H	1.9 ×10 ⁶	5.6 ×10 ⁻⁴	300	2.0 ×10 ⁷	7.5 ×10 ⁻⁴	37	2.4 ×10 ⁶	1.8 ×10 ⁻³	760	1.9 ×10 ⁷	2.1 ×10 ⁻³	120
L79H / F82I	1.2 ×10 ⁶	6.7 ×10 ⁻⁴	580	2.6 ×10 ⁷	1.7 ×10 ⁻³	64	1.3 ×10 ⁷	2.8 ×10 ⁻³	220	2.7 ×10 ⁷	3.0 ×10 ⁻³	110
L79K	4.0 ×10 ⁶	5.1 ×10 ⁻⁴	130	1.2 ×10 ⁷	1.7 ×10 ⁻³	140	1.6 ×10 ⁷	1.7 ×10 ⁻²	1100	4.7 ×10 ⁶	6.5 ×10 ⁻³	1400
L79K / F82K	1.4 ×10 ⁶	8.6 ×10 ⁻⁴	640	4.5 ×10 ⁷	6.7 ×10 ⁻²	1600	결합 안됨			2.2 ×10 ⁷	1.5 ×10 ⁻⁴	68
F82I	1.9 ×10 ⁶	1.5 ×10 ⁻⁴	78	8.2 ×10 ⁶	8.4 ×10 ⁻⁵	10	9.2 ×10 ⁷	2.5 ×10 ⁻²	275	2.4 ×10 ⁷	1.5 ×10 ⁻⁴	8
F82K	1.8 ×10 ⁶	1.7 ×10 ⁻⁴	93	1.6 ×10 ⁷	9.1 ×10 ⁻⁴	57	일시적 결합*			3.1 ×10 ⁷	2.6 ×10 ⁻⁴	8
*상호작용의 일시적 특징으로 인한 중간 생성물												

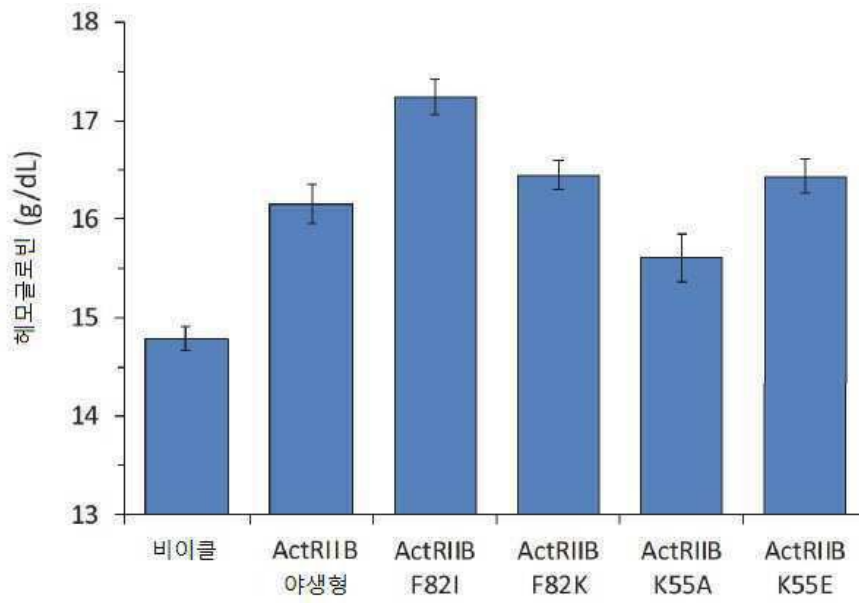
도면10

25°C에서 동중이량체 ActRIIB-Fc 단백질에 의한 리간드 결합												
ActRIIB 단백질	액티빈 A			GDF11			BMP9			BMP10		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
야생형	2.3×10^6	5.2×10^{-4}	250	9.1×10^6	9.8×10^{-5}	11	7.4×10^6	4.4×10^{-4}	59	3.3×10^6	5.0×10^{-4}	169
N35E	1.3×10^6	1.0×10^{-3}	800	6.7×10^6	1.9×10^{-4}	28	No binding			4.3×10^6	1.2×10^{-3}	280
N35F	1.6×10^6	4.7×10^{-4}	290	8.2×10^6	1.4×10^{-4}	17	Reduced binding			2.6×10^6	5.8×10^{-4}	220
N35Q	2.0×10^6	6.5×10^{-4}	320	7.7×10^6	1.6×10^{-4}	20	Little binding			2.7×10^6	7.1×10^{-4}	270
L38D	1.7×10^6	4.0×10^{-4}	230	5.8×10^6	1.8×10^{-4}	30	6.6×10^6	4.2×10^{-4}	63	3.3×10^6	4.9×10^{-4}	150
L38Q	1.8×10^6	3.5×10^{-4}	200	7.0×10^6	1.5×10^{-4}	21	7.4×10^6	2.5×10^{-4}	33	3.9×10^6	3.5×10^{-4}	89
L38R	1.9×10^6	4.5×10^{-4}	230	6.4×10^6	4.6×10^{-5}	7	1.1×10^7	5.5×10^{-4}	50	1.6×10^6	1.7×10^{-4}	110
K74M	결합 안됨			결합 안됨			결합 안됨			결합 안됨		
K74T	결합 안됨			결합 안됨			결합 안됨			결합 안됨		
L79W	1.3×10^6	3.2×10^{-4}	260	1.2×10^7	5.2×10^{-4}	44	9.2×10^6	1.1×10^{-3}	110	2.9×10^6	4.7×10^{-4}	160
F82Y	2.3×10^6	3.9×10^{-4}	170	7.1×10^6	1.3×10^{-4}	18	8.4×10^6	6.9×10^{-4}	82	3.7×10^6	5.2×10^{-4}	140
Q98A	3.4×10^6	5.3×10^{-4}	155	4.7×10^6	1.8×10^{-4}	37	1.2×10^7	5.3×10^{-4}	43	2.6×10^6	5.4×10^{-4}	210
Q98I	4.1×10^6	6.4×10^{-4}	157	3.9×10^6	1.9×10^{-4}	49	1.6×10^7	9.4×10^{-4}	59	2.6×10^6	5.6×10^{-4}	210
Q98K	3.3×10^6	4.8×10^{-4}	145	4.6×10^6	1.7×10^{-4}	37	1.1×10^7	7.4×10^{-4}	69	7.4×10^6	5.0×10^{-4}	68
Q98L	3.8×10^6	8.2×10^{-4}	220	4.0×10^6	1.7×10^{-4}	43	1.6×10^7	1.2×10^{-3}	71	1.1×10^7	7.2×10^{-4}	65
Q98R	3.4×10^6	1.0×10^{-3}	300	5.5×10^6	1.1×10^{-4}	20	9.7×10^7	7.2×10^{-3}	74	2.5×10^6	8.1×10^{-4}	320
Q98V	3.6×10^6	6.0×10^{-4}	160	5.0×10^6	1.6×10^{-4}	33	1.1×10^7	5.0×10^{-4}	47	1.0×10^7	5.0×10^{-4}	48

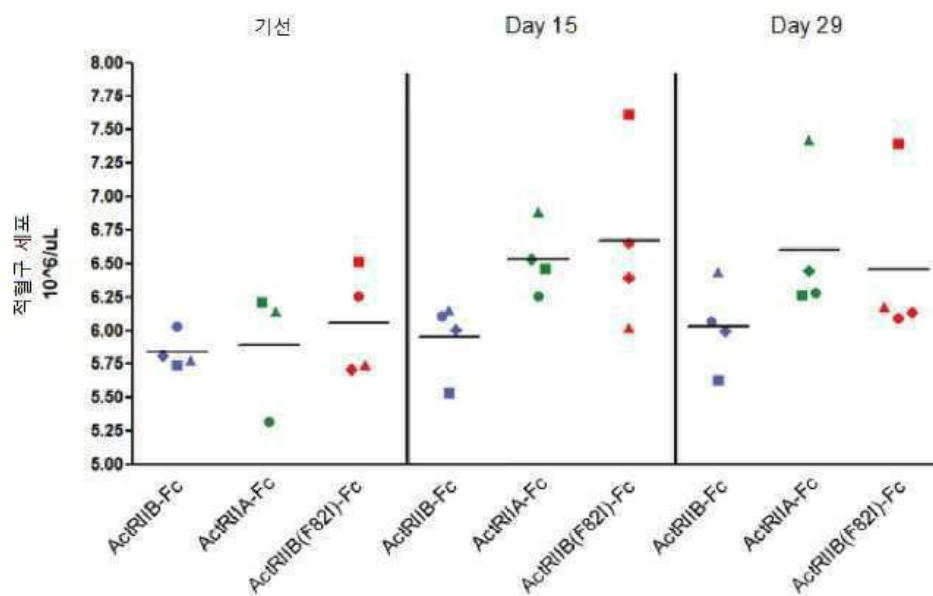
도면11



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ACCELERON PHARMA INC.

<120> VARIANT ACTRIIB PROTEINS AND USES THEREOF

<130> 1848179-0002-119-W01

<140> PCT/US2017/055421

<141> 2017-10-05

<150> 62/404,718

<151> 2016-10-05

<160> 280

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr

115

<210> 2

<211> 512

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys

1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr

20	25	30
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg		
35	40	45
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg		
50	55	60
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp		
65	70	75
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn		
85	90	95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg		
100	105	110
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro		
115	120	125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu		
130	135	140
Pro Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ile Val Leu Leu Ala Phe Trp Met Tyr		
145	150	155
Arg His Arg Lys Pro Pro Tyr Gly His Val Asp Ile His Glu Asp Pro		
165	170	175
Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Val Gly Leu Lys Pro Leu Gln Leu		
180	185	190
Leu Glu Ile Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys Ala Gln		
195	200	205
Leu Met Asn Asp Phe Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Leu Gln Asp Lys		
210	215	220
Gln Ser Trp Gln Ser Glu Arg Glu Ile Phe Ser Thr Pro Gly Met Lys		
225	230	235
His Glu Asn Leu Leu Gln Phe Ile Ala Ala Glu Lys Arg Gly Ser Asn		
245	250	255
Leu Glu Val Glu Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Asp Lys Gly Ser		
260	265	270

Leu Thr Asp Tyr Leu Lys Gly Asn Ile Ile Thr Trp Asn Glu Leu Cys
275 280 285

His Val Ala Glu Thr Met Ser Arg Gly Leu Ser Tyr Leu His Glu Asp
290 295 300

Val Pro Trp Cys Arg Gly Glu Gly His Lys Pro Ser Ile Ala His Arg
305 310 315 320

Asp Phe Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Ser Asp Leu Thr Ala Val
325 330 335

Leu Ala Asp Phe Gly Leu Ala Val Arg Phe Glu Pro Gly Lys Pro Pro
340 345 350

Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro Glu
355 360 365

Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg Ile
370 375 380

Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Val Ser Arg Cys
385 390 395 400

Lys Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu Glu
405 410 415

Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Glu Leu Gln Glu Val Val Val
420 425 430

His Lys Lys Met Arg Pro Thr Ile Lys Asp His Trp Leu Lys His Pro
435 440 445

Gly Leu Ala Gln Leu Cys Val Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His Asp
450 455 460

Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Glu Glu Arg Val Ser Leu
465 470 475 480

Ile Arg Arg Ser Val Asn Gly Thr Thr Ser Asp Cys Leu Val Ser Leu
485 490 495

Val Thr Ser Val Thr Asn Val Asp Leu Pro Pro Lys Glu Ser Ser Ile
500 505 510

<210> 3

<211> 345

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gggcgtgggg aggctgagac acgggagtg atctactaca acgccaactg ggagctggag	60
cgcaccaacc agagcggcct ggagcgctgc gaaggcgagc aggacaagcg gctgcaactgc	120
tacgcctcct ggcgcaacag ctctggcacc atcgagctcg tgaagaaggg ctgctggcta	180
gatgacttca actgctacga taggcaggag tgtgtggcca ctgaggagaa cccccaggtg	240
tacttctgct gctgtgaagg caacttctgc aacgagcgct tcaactcattt gccagaggct	300
ggggggcccg aagtcacgta cgagccaccc ccgacagccc ccacc	345

<210> 4

<211> 1539

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgacggcgc cctgggtggc cctcgccctc ctctggggat cgctgtggcc cggctctggg	60
cgtggggagg ctgagacacg ggagtgcatc tactacaacg ccaactggga gctggagcgc	120
accaaccaga gcggcctgga gcgctgcgaa ggcgagcagg acaagcggct gcactgctac	180
gcctcctggc gcaacagctc tggcaccatc gagctcgtga agaagggtg ctggctagat	240
gacttcaact gctacgatag gcaggagtgt gtggccactg aggagaaccc ccagggttac	300
ttctgtgct gtgaaggcaa cttctgcaac gagcgcttca ctcatctgcc agaggctggg	360
ggcccggaag tcacgtacga gccacccccg acagccccca ccctgctcac ggtgctggcc	420
tactcactgc tgcccatcgg gggcctttcc ctcatcgtcc tgctggcctt ttggatgtac	480
cggcatcgca agcccccta cggatcatgt gacatccatg aggaccctgg gcctccacca	540
ccatccctc tgggtggcct gaagccactg cagctgctgg agatcaaggc tcgggggcgc	600
tttggctgtg tctggaaggc ccagctcatg aatgactttg tagctgtcaa gatcttccca	660
ctccaggaca agcagtcgtg gcagagtga cgggagatct tcagcacacc tggcatgaag	720
cacgagaacc tgetacagtt cattgctgcc gagaagcgag gctccaacct cgaagtagag	780
ctgtggctca tcacggcctt ccatgacaag ggctccctca cggattacct caagggaac	840
atcatcacat ggaacgaact gtgtcatgta gcagagacga tgtcacagg cctctcatac	900
ctgcatgagg atgtgccctg gtgccgtggc gagggccaca agccgtctat tgcccacagg	960

gacttttaaaa gtaagaatgt attgctgaag agcgacctca cagccgtgct ggctgacttt 1020

ggcttggctg ttcgatttga gccagggaaa cctccagggg acaccacgg acaggtaggc 1080

acgagacggt acatggctcc tgaggtgctc gagggagcca tcaacttcca gagagatgcc 1140

ttcctgcgca ttgacatgta tgccatgggg ttggtgctgt gggagcttgt gtctcgtgc 1200

aaggctgcag acggaccgt ggatgagtac atgctgcctt ttgaggaaga gattggccag 1260

cacccttctg tggaggagct gcaggagggt gtggtgcaca agaagatgag gcccaccatt 1320

aaagatcact ggttgaaaca cccgggcttg gccagcttt gtgtgacat cgaggagtgc 1380

tgggaccatg atgcagagcg tcgcttgtcc gcgggctgtg tggaggagcg ggtgtcctg 1440

attcggaggt cggtaacgg cactacctcg gactgtctcg tttccctggt gacctctgtc 1500

accaatgtgg acctgcccc taaagagtca agcatctaa 1539

<210> 5

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 5

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
210 215 220

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 6

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 6

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr

20 25 30

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

50 55 60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65 70 75 80

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115 120 125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130 135 140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165 170 175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180 185 190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

195 200 205

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

245 250 255
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
260 265 270

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

305 310 315 320
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
325 330 335

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
340 345 350

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 7

<211> 21

<212> PRT

<213> Apis mellifera

<400> 7

Met Lys Phe Leu Val Asn Val Ala Leu Val Phe Met Val Val Tyr Ile
1 5 10 15

Ser Tyr Ile Tyr Ala
20

<210> 8

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Tissue plasminogen activator

<400> 8

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro

20

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Native sequence

<400> 9

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 10

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 10

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgccggcg cctctgggagc tggggaggct gagacacggg agtgcaccta ctacaacgcc 120

aactgggagc tggagcgcac caaccagagc ggcttgagc gctgcgaagg cgagcaggac 180

aagcggtgc actgctacgc ctctggcg aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag 240

aagggtgct ggctagatga cttcaactgc tacgatagc aggagtgtgt ggccactgag 300

gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgcttcact 360

catttgccag aggttggggg cccggaagtc acgtacgag caccgccgac agccccacc 420

ggtgggtggaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 480
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 540

acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 600
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 660
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 720
aagtgcagg tctccaacaa agcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 780
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgccc catcccgga ggagatgacc 840
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atccagcga catgccgtg 900
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 960

tccgacggct ctttcttct ctatagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1020
gggaacgtct tctcatgtc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1080
agcctctccc tgtctccggg taaatga 1107

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Gly Arg Gly Glu Ala Glu

1 5

<210> 12

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 12

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu
 35 40 45
 Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln
 50 55 60

 Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80
 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95
 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Gly Gly Gly Thr His
 100 105 110
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 115 120 125

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 130 135 140
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 145 150 155 160
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 165 170 175
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 180 185 190

 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 195 200 205
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 210 215 220
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 225 230 235 240
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 245 250 255

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 260 265 270
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

275 280 285
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 290 295 300
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 305 310 315 320

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330 335

<210> 13

<211> 225

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

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

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

Lys

225

<210> 14

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

35 40 45

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

65 70 75 80

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

100 105 110

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

115 120 125

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
165 170 175
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
180 185 190

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220
<210> 15
<211> 232
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys

 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 16
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
 1 5 10 15
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 20 25 30
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

 35 40 45
 Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
 50 55 60
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 65 70 75 80
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 85 90 95

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

130 135 140

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

145 150 155 160

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg

165 170 175

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn

210 215 220

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser

260 265 270

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

275

<210> 17

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225
 <210> 18
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 18

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

Lys

225

<210> 19

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 19

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu

165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys

180 185 190
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 195 200 205
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215 220

Lys

225

<210> 20

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 50 55 60
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 65 70 75 80
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 85 90 95
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 115 120 125
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Tyr
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 180 185 190
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 195 200 205
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215 220

Lys

225

<210> 21

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 65 70 75 80
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 85 90 95
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 145 150 155 160
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 165 170 175
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Thr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 195 200 205
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215 220

Lys

225

<210> 22

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 22

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 35 40 45

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95

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

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

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
130 135 140

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

Lys

225

<210> 23

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 23

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20	25	30	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
35	40	45	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
50	55	60	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
65	70	75	80
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
85	90	95	
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
100	105	110	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr			
115	120	125	
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser			
130	135	140	
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
145	150	155	160
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
165	170	175	
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
180	185	190	
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
195	200	205	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
210	215	220	

Lys

225

<210> 24

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 24

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Phe Arg Pro Glu Val His Leu

115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

130 135 140

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ser Arg Gln

165 170 175

Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr 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 Thr Ile Ser Leu

210 215 220

Ser Pro Gly Lys

225

<210> 25

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu

130 135 140

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

145 150 155 160

Glu Ser Asn Gly Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala

165 170 175

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

180 185 190

Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Pro Gly Lys

225

<210> 26

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145 150 155 160
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
165 170 175
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
180 185 190
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220
Lys Gly Gly Ser Ala Gln Leu Glu Lys Glu Leu Gln Ala Leu Glu Lys
225 230 235 240
Glu Asn Ala Gln Leu Glu Trp Glu Leu Gln Ala Leu Glu Lys Glu Leu
245 250 255
Ala Gln Gly Ala Thr
260

<210

> 27

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 27

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

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
100 105 110

Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
115					120					125					
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
145					150					155					160
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
165					170					175					

Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
180				185				190							
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
195				200				205							
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
210				215				220							
Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Leu	Lys	Lys	Lys	Leu	Gln	Ala	Leu	Lys	Lys
225				230				235				240			

Lys Asn Ala Gln Leu Lys Trp Lys Leu Gln Ala Leu Lys Lys Lys Leu
245 250 255
Ala Gln Gly Ala Thr
260

<210> 28

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 28

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Trp

130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215 220

Lys

225

<210> 29

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 29

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

115 120 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

130 135 140

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

145 150 155 160

Ser Arg Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

165 170 175

Asp Ser Arg Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

195 200 205
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

Lys

225

<210> 30

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 30

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
50 55 60
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65 70 75 80
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
85 90 95
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
100 105 110

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
195 200 205

Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

Lys

225

<210> 31

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 31

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr

20 25 30

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Ala Arg Leu His

50 55 60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65 70 75 80

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115	120	125
Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr		
130	135	140
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
145	150	155
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
165	170	175
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
180	185	190
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
195	200	205
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
210	215	220
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
225	230	235
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
245	250	255
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
260	265	270
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
275	280	285
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
290	295	300
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
305	310	315
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
325	330	335
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
340	345	350
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
355	360	365

<210> 32

<211> 1104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 32

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt      60
tcgcccggcg cctctgggcg tggggaggct gagacacggg agtgcattta ctacaacgcc      120
aactgggagc tggagcgcac caaccagagc ggcttgagc gctgcgaagg cgagcaggac      180
gccccgctgc actgctacgc ctctgggcgc aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag      240
aagggtctgt ggctagatga cttcaactgc tacgataggc aggagtgtgt ggccactgag      300
gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgcttcact      360
catttgccag aggttggggg cccggaagtc acgtacgagc caccctcgac agccccacc      420

ggtggtggaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca      480
gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc      540
acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg      600
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg      660
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac      720
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc      780
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc      840

aagaaccagg tcagcctgac ctgctgtgtc aaaggcttct atccagcga catcgccgtg      900
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac      960
tccgacggct cttttctct ctatagcaag ctacccgtgg acaagagcag gtggcagcag      1020
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cacgcagaag      1080
agcctctccc tgtccccggg taaa      1104

```

<210> 33

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Ala Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

225 230 235 240
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 260 265 270
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 275 280 285
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 290 295 300
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 325 330 335
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340

<210> 34

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 34

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

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115 120 125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130 135 140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165 170 175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180 185 190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

210 215 220

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

245 250 255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

260 265 270

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

325	330	335
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
340	345	350
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
355	360	365
<210> 35		
<211> 1104		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polynucleotide		
<400> 35		
atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60	
tcgcccggcg cctctgggcg tggggaggct gagacacggg agtgcattcta ctacaacgcc	120	
aactgggagc tggagcgcac caaccagagc ggcctggagc gctgcgaagg cgagcaggac	180	
gagcggctgc actgctacgc ctcttggcgc aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag	240	
aagggtctgt ggctagatga cttcaactgc tacgataggc aggagtgtgt ggccactgag	300	
gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgtttcact	360	
catttgccag aggttggggg cccggaagtc acgtacgagc caccctcgac agccccacc	420	
ggtgttgtaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	480	
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc	540	
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	600	
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	660	
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	720	
aagtgcagg tctccaacaa agcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc	780	
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc	840	
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atccagcga catgccgtg	900	
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	960	
tccgacggct ccttcttct ctatagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1020	
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag	1080	
agcctctccc tgtccccggg taaa	1104	

<210> 36

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Glu Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195 200 205
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
225 230 235 240
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
245 250 255
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
260 265 270
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
290 295 300
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
305 310 315 320
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
325 330 335
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 37

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 37

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

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

50

55

60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65

70

75

80

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85

90

95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100

105

110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115

120

125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130

135

140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145

150

155

160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165

170

175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180

185

190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

195

200

205

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

210

215

220

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

225

230

235

240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

245

250

255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

260

265

270

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

275

280

285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

290	295	300	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
305	310	315	320
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
325	330	335	
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
340	345	350	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
355	360	365	
<210> 38			
<211> 1104			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polynucleotide			
<400> 38			
atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60		
tcgcccgcgcg cctctgggcg tggggaggct gagacacggg agtgcaccta ctacaacgcc	120		
aactggggagc tggagcgcac caaccagagc ggccctggagc gctgcgaagg cgagcaggac	180		
aagcggctgc actgctacgc ctcttgccgc aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag	240		
aagggctgct ggctagatga catcaactgc tacgataggc aggagtgtgt ggccactgag	300		
gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgcttcact	360		
catttgccag aggctggggg cccggaagtc acgtacgagc caccctcgac agccccacc	420		
ggtggtggaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	480		
gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac cctgaggtc	540		
acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	600		
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	660		
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	720		
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc	780		
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc	840		
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atccagcga catcgccgtg	900		

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 960
 tccgacggct ctttcttctt ctatagcaag ctcacgtgg acaagagcag gtggcagcag 1020
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtcttgc acaaccacta cacgcagaag 1080
 agcctctccc tgctccggg taaa 1104

<210> 39

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 39

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165 170 175
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

180 185 190
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195 200 205
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210 215 220
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

225 230 235 240
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

245 250 255
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

260 265 270
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

275 280 285
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

290 295 300
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

305 310 315 320
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

325 330 335
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 40

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 40

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

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

 Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Lys Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
 85 90 95
 Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
 100 105 110
 Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro
 115 120 125
 Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr
 130 135 140

 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 165 170 175
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 180 185 190
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 195 200 205

 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 210 215 220
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 225 230 235 240
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 245 250 255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
260 265 270

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
325 330 335

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
340 345 350

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 41

<211> 1104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 41

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgcccggcg ccctctgggcg tggggaggct gagacacggg agtgcattcta ctacaacgcc 120

aactggggagc tggagcgcac caaccagagc ggcttgagc gctgcgaagg cgagcaggac 180

aagcggctgc actgctacgc ctcttggcgc aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag 240

aagggctgct ggctagatga caagaactgc tacgataggc aggagtgtgt ggccactgag 300

gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgtttcact 360

catttgccag aggtctggggg cccggaagtc acgtacgagc caccctcgac agccccacc 420

ggtggtggaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 480

gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 540

acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 600

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 660
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 720
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 780
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 840
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atccagcga catcgccgtg 900
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 960

tccgacggct ccttcttct ctatagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1020
gggaactgt tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cagcagaag 1080
agcctctccc tgctccggg taaa 1104

<210> 42

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 42

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn
1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly
20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser
35 40 45

Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Lys Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val
65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His
85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr
100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130

135

140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145

150

155

160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165

170

175

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

180

185

190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195

200

205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210

215

220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

225

230

235

240

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 43

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 43

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr

20 25 30

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

50 55 60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65 70 75 80

Lys Gly Cys Trp Glu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115 120 125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130 135 140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165 170 175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180 185 190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

210 215 220

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

245 250 255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

260 265 270

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser

325 330 335

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

340 345 350

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355 360 365

<210> 44

<211> 1101

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 44

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgcccgccg cctctggggc tggggaggct gagacacggg agtgcaccta ctacaacgcc 120

aactggggagc tggagcgcac caaccagagc ggcctggagc gctgcgaagg cgagcaggac 180

aagcggctgc actgctacgc ctctggcg c aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag 240

aagggtgctt gggaagatga cttcaactgc tacgatagc agtagtgtgt ggccactgag 300

gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgttcact 360

catttgccag aggtctggggg cccggaagtc acgtacgagc caccctcgac agccccacc 420
 ggtggtggaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcactg aactcctggg gggaccgtca 480
 gtcttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 540
 acatgcgtgg tgggtggact gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 600
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 660

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 720
 aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaagcc 780
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 840
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 900
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacgaca ccacgcctcc cgtgctggac 960
 tccgacggct ctttcttct ctatagcgac ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1020
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cagcagaag 1080

agcctctccc tgtctccggg t 1101

<210> 45

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

245 250 255

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

260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp

275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340

<210> 46

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 46

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr

20 25 30

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

50 55 60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65 70 75 80

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115 120 125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130 135 140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165 170 175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180 185 190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
195 200 205

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
245 250 255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
260 265 270

Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys
305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
325 330 335

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
340 345 350

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 47

<211> 1104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 47

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt

60

tcgcccgcg cctctgggcg tggggaggct gagacacggg agtgcattcta ctacaacgcc 120
aactgggagc tggagcgcac caaccagagc ggcttgagc gctgcgaagg cgagcaggac 180
aagcggctgc actgctacgc ctctgggcg aacagctctg gcaccatcga gctcgtgaag 240
aagggctgct ggctagatga cttcaactgc tacgataggc aggagtgtgt ggccactgag 300
gagaaccccc aggtgtactt ctgctgctgt gaaggcaact tctgcaacga gcgtttcact 360
catttgccag aggttggggg cccggaagtc acgtacgagc ccccccgac agccccacc 420

ggtggtggaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 480
gttttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac cctgaggtc 540
acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 600
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgagg aggagcagta caacagcacg 660
taccgtgtgg tcagcgtct caccgtctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 720
aagtcaagg tctccaaca agccctcca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 780
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgccc catcccgaa ggagatgacc 840

aagaaccagg tcagcctgac ctgctggtc aaaggcttct atccagcga catgccgtg 900
gagtgggaga gcaatggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctgaag 960
tccgacggct ctttcttct ctatagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1020
gggaacgtct tctcatgct cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1080
agcctctccc tgtctccggg taaa 1104

<210> 48

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 48

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

50	55	60	
Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val			
65	70	75	80
Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His			
	85	90	95
Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr			
	100	105	110
Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	115	120	125
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	130	135	140
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
145	150	155	160
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	165	170	175
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	180	185	190
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	195	200	205
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	210	215	220
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
225	230	235	240
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys			
	245	250	255
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	260	265	270
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	275	280	285
Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	290	295	300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 49

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr

20 25 30

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His

50 55 60

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys

65 70 75 80

Lys Gly Cys Trp Glu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys

85 90 95

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro

115 120 125

Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr

130 135 140

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

165 170 175

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

180 185 190

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

195 200 205

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

210 215 220

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

225 230 235 240

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

245 250 255

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

260 265 270

Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

275 280 285

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

290 295 300

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

305 310 315 320

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

325 330 335

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

340 345 350

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355 360 365

<210> 50

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 50

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His

85 90 95

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105 110

Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210 215 220
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 225 230 235 240
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys
 245 250 255
 Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 260 265 270
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

275 280 285
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 290 295 300
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 305 310 315 320
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 325 330 335
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340

<210> 51

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 51

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

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys
 65 70 75 80
 Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
 85 90 95
 Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
 100 105 110

 Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro
 115 120 125
 Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr
 130 135 140
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 165 170 175

 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 180 185 190
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 195 200 205
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 210 215 220
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 225 230 235 240

 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 245 250 255
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
 260 265 270
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
 275 280 285
 Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 290 295 300

 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

305 310 315 320
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 325 330 335
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 340 345 350
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360 365

<210> 52

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 52

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

 Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His
 85 90 95
 Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr
 100 105 110

 Ala Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 115 120 125
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 145 150 155 160
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 180 185 190
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 195 200 205
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 210 215 220
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 245 250 255
 Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 260 265 270
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 275 280 285
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
 290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 305 310 315 320
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 325 330 335
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 53

Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu

35 40 45

Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln

50 55 60

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly

85 90 95

Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr

100 105

<210> 54

<400> 54

000

<210> 55

<400> 55

000

<210> 56

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Asp Pro Val Lys Pro Ser Arg Gly

20 25 30

Pro Leu Val Thr Cys Thr Cys Glu Ser Pro His Cys Lys Gly Pro Thr
35 40 45
Cys Arg Gly Ala Trp Cys Thr Val Val Leu Val Arg Glu Glu Gly Arg
50 55 60
His Pro Gln Glu His Arg Gly Cys Gly Asn Leu His Arg Glu Leu Cys
65 70 75 80
Arg Gly Arg Pro Thr Glu Phe Val Asn His Tyr Cys Cys Asp Ser His
85 90 95
Leu Cys Asn His Asn Val Ser Leu Val Leu Glu Ala Thr Gln Pro Pro
100 105 110
Ser Glu Gln Pro Gly Thr Asp Gly Gln Leu Ala Thr Gly Gly Gly Thr
115 120 125
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
130 135 140
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
145 150 155 160
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
165 170 175
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
180 185 190
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
195 200 205
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
210 215 220
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
225 230 235 240
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
245 250 255
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
260 265 270
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

275 280 285
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 290 295 300
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

325 330 335
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340 345 350

<210> 57

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 57

Asp Pro Val Lys Pro Ser Arg Gly Pro Leu Val Thr Cys Thr Cys Glu
 1 5 10 15
 Ser Pro His Cys Lys Gly Pro Thr Cys Arg Gly Ala Trp Cys Thr Val

20 25 30
 Val Leu Val Arg Glu Glu Gly Arg His Pro Gln Glu His Arg Gly Cys
 35 40 45
 Gly Asn Leu His Arg Glu Leu Cys Arg Gly Arg Pro Thr Glu Phe Val
 50 55 60
 Asn His Tyr Cys Cys Asp Ser His Leu Cys Asn His Asn Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Val Leu Glu Ala Thr Gln Pro Pro Ser Glu Gln Pro Gly Thr Asp Gly

85 90 95
 Gln Leu Ala Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 100 105 110
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 115 120 125

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
130 135 140

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

145 150 155 160

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

165 170 175

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

180 185 190

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

195 200 205

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

210 215 220

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

260 265 270

Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 58

<400> 58

000

<210> 59

<400> 59

000

<210> 60

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Asp Pro Val Lys Pro Ser Arg Gly

20 25 30

Pro Leu Val Thr Cys Thr Cys Glu Ser Pro His Cys Lys Gly Pro Thr

35 40 45

Cys Arg Gly Ala Trp Cys Thr Val Val Leu Val Arg Glu Glu Gly Arg

50 55 60

His Pro Gln Glu His Arg Gly Cys Gly Asn Leu His Arg Glu Leu Cys

65 70 75 80

Arg Gly Arg Pro Thr Glu Phe Val Asn His Tyr Cys Cys Asp Ser His

85 90 95

Leu Cys Asn His Asn Val Ser Leu Val Leu Glu Ala Thr Gln Pro Pro

100 105 110

Ser Glu Gln Pro Gly Thr Asp Gly Gln Leu Ala Thr Gly Gly Gly Thr

115 120 125

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

130 135 140

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

145 150 155 160

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

165 170 175

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

180 185 190

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 195 200 205
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 210 215 220
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
 245 250 255
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
 260 265 270
 Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 275 280 285
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 290 295 300
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 325 330 335
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350
 <210> 61
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 61
 Asp Pro Val Lys Pro Ser Arg Gly Pro Leu Val Thr Cys Thr Cys Glu
 1 5 10 15
 Ser Pro His Cys Lys Gly Pro Thr Cys Arg Gly Ala Trp Cys Thr Val
 20 25 30
 Val Leu Val Arg Glu Glu Gly Arg His Pro Gln Glu His Arg Gly Cys

35 40 45
 Gly Asn Leu His Arg Glu Leu Cys Arg Gly Arg Pro Thr Glu Phe Val
 50 55 60
 Asn His Tyr Cys Cys Asp Ser His Leu Cys Asn His Asn Val Ser Leu

 65 70 75 80
 Val Leu Glu Ala Thr Gln Pro Pro Ser Glu Gln Pro Gly Thr Asp Gly
 85 90 95
 Gln Leu Ala Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 100 105 110
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 115 120 125
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

 130 135 140
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 145 150 155 160
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 165 170 175
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 180 185 190
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

 195 200 205
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 210 215 220
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 225 230 235 240
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 245 250 255
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

 260 265 270
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
 275 280 285

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 290 295 300
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 62

<400> 62

000

<210> 63

<400> 63

000

<210> 64

<211> 509

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

Glu Gly Gln Gln Cys Phe Ser Ser Leu Ser Ile Asn Asp Gly Phe His
 50 55 60
 Val Tyr Gln Lys Gly Cys Phe Gln Val Tyr Glu Gln Gly Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Cys Lys Thr Pro Pro Ser Pro Gly Gln Ala Val Glu Cys Cys Gln Gly
 85 90 95
 Asp Trp Cys Asn Arg Asn Ile Thr Ala Gln Leu Pro Thr Lys Gly Lys
 100 105 110

Ser Phe Pro Gly Thr Gln Asn Phe His Leu Glu Val Gly Leu Ile Ile

115	120	125	
Leu Ser Val Val Phe Ala Val Cys Leu Leu Ala Cys Leu Leu Gly Val			
130	135	140	
Ala Leu Arg Lys Phe Lys Arg Arg Asn Gln Glu Arg Leu Asn Pro Arg			
145	150	155	160
Asp Val Glu Tyr Gly Thr Ile Glu Gly Leu Ile Thr Thr Asn Val Gly			
165	170	175	
Asp Ser Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asp His Ser Cys Thr Ser Gly Ser			
180	185	190	
Gly Ser Gly Leu Pro Phe Leu Val Gln Arg Thr Val Ala Arg Gln Ile			
195	200	205	
Thr Leu Leu Glu Cys Val Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Arg			
210	215	220	
Gly Ser Trp Gln Gly Glu Asn Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg			
225	230	235	240
Asp Glu Lys Ser Trp Phe Arg Glu Thr Glu Leu Tyr Asn Thr Val Met			
245	250	255	
Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ser Asp Met Thr Ser			
260	265	270	
Arg His Ser Ser Thr Gln Leu Trp Leu Ile Thr His Tyr His Glu Met			
275	280	285	
Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Gln Leu Thr Thr Leu Asp Thr Val Ser			
290	295	300	
Cys Leu Arg Ile Val Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His			
305	310	315	320
Ile Glu Ile Phe Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp			
325	330	335	
Leu Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Gln Cys Cys Ile			
340	345	350	
Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Met His Ser Gln Ser Thr Asn Gln Leu			
355	360	365	

Asp Val Gly Asn Asn Pro Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro
 370 375 380
 Glu Val Leu Asp Glu Thr Ile Gln Val Asp Cys Phe Asp Ser Tyr Lys
 385 390 395 400
 Arg Val Asp Ile Trp Ala Phe Gly Leu Val Leu Trp Glu Val Ala Arg
 405 410 415
 Arg Met Val Ser Asn Gly Ile Val Glu Asp Tyr Lys Pro Pro Phe Tyr
 420 425 430

 Asp Val Val Pro Asn Asp Pro Ser Phe Glu Asp Met Arg Lys Val Val
 435 440 445
 Cys Val Asp Gln Gln Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Phe Ser Asp
 450 455 460
 Pro Thr Leu Thr Ser Leu Ala Lys Leu Met Lys Glu Cys Trp Tyr Gln
 465 470 475 480
 Asn Pro Ser Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Thr
 485 490 495

 Lys Ile Asp Asn Ser Leu Asp Lys Leu Lys Thr Asp Cys
 500 505

 <210> 65
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 65

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

 Gly Cys Phe Gln Val Tyr Glu Gln Gly Lys Met Thr Cys Lys Thr Pro
 50 55 60
 Pro Ser Pro Gly Gln Ala Val Glu Cys Cys Gln Gly Asp Trp Cys Asn

65 70 75 80
Arg Asn Ile Thr Ala Gln Leu Pro Thr Lys Gly Lys Ser Phe Pro Gly
 85 90 95
Thr Gln Asn Phe His Leu Glu

100

<210> 66

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 66

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

50					55					60									
Asp	Gly	Phe	His	Val	Tyr	Gln	Lys	Gly	Cys	Phe	Gln	Val	Tyr	Glu	Gln				
65					70					75					80				
Gly	Lys	Met	Thr	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Pro	Gly	Gln	Ala	Val	Glu				
					85					90					95				
Cys	Cys	Gln	Gly	Asp	Trp	Cys	Asn	Arg	Asn	Ile	Thr	Ala	Gln	Leu	Pro				
100					105					110									
Thr	Lys	Gly	Lys	Ser	Phe	Pro	Gly	Thr	Gln	Asn	Phe	His	Leu	Glu	Thr				

115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
130					135					140					
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
145					150					155					160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
165 170 175
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
180 185 190
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
195 200 205
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
225 230 235 240
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
245 250 255
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
260 265 270
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
275 280 285
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
290 295 300
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
305 310 315 320
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350
Ser Pro Gly
355
<210> 67
<211> 331
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 67

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

Pro Ser Pro Gly Gln Ala Val Glu Cys Cys Gln Gly Asp Trp Cys Asn
 65 70 75 80
 Arg Asn Ile Thr Ala Gln Leu Pro Thr Lys Gly Lys Ser Phe Pro Gly
 85 90 95
 Thr Gln Asn Phe His Leu Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 130 135 140
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 145 150 155 160
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 165 170 175
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 195 200 205
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 210 215 220
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 225 230 235 240

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 70

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Met Glu Asp Glu Lys Pro Lys Val
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Tyr Met Cys Val Cys Glu Gly Leu Ser Cys Gly Asn
35 40 45

Glu Asp His Cys Glu Gly Gln Gln Cys Phe Ser Ser Leu Ser Ile Asn

50	55	60	
Asp Gly Phe His Val Tyr Gln Lys Gly Cys Phe Gln Val Tyr Glu Gln			
65	70	75	80
Gly Lys Met Thr Cys Lys Thr Pro Pro Ser Pro Gly Gln Ala Val Glu			
	85	90	95
Cys Cys Gln Gly Asp Trp Cys Asn Arg Asn Ile Thr Ala Gln Leu Pro			
	100	105	110
Thr Lys Gly Lys Ser Phe Pro Gly Thr Gln Asn Phe His Leu Glu Thr			
	115	120	125
Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
	130	135	140
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
145	150	155	160
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	165	170	175
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	180	185	190
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	195	200	205
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
210	215	220	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	245	250	255
Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
	260	265	270
Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
275	280	285	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
290	295	300	

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 305 310 315 320
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350

Ser Pro Gly Lys
 355

<210> 71

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 71

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

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

100 105 110
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

130 135 140
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 145 150 155 160
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

 165 170 175
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 180 185 190
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 195 200 205
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 210 215 220
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

 225 230 235 240
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
 245 250 255
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 260 265 270
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 275 280 285
 Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

 290 295 300
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 305 310 315 320
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 72
 <400> 72
 000
 <210> 73
 <400> 73
 000
 <210> 74

<211> 532

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Pro Gln Leu Tyr Ile Tyr Ile Arg Leu Leu Gly Ala Tyr Leu Phe

1 5 10 15

Ile Ile Ser Arg Val Gln Gly Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His Gly

20 25 30

Thr Gly Met Lys Ser Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly Val

35 40 45

Thr Leu Ala Pro Glu Asp Thr Leu Pro Phe Leu Lys Cys Tyr Cys Ser

50 55 60

Gly His Cys Pro Asp Asp Ala Ile Asn Asn Thr Cys Ile Thr Asn Gly

65 70 75 80

His Cys Phe Ala Ile Ile Glu Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr Leu

85 90 95

Ala Ser Gly Cys Met Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys Asp

100 105 110

Ser Pro Lys Ala Gln Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn

115 120 125

Leu Cys Asn Gln Tyr Leu Gln Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile Gly

130 135 140

Pro Phe Phe Asp Gly Ser Ile Arg Trp Leu Val Leu Leu Ile Ser Met

145 150 155 160

Ala Val Cys Ile Ile Ala Met Ile Ile Phe Ser Ser Cys Phe Cys Tyr

165 170 175

Lys His Tyr Cys Lys Ser Ile Ser Ser Arg Arg Arg Tyr Asn Arg Asp

180 185 190

Leu Glu Gln Asp Glu Ala Phe Ile Pro Val Gly Glu Ser Leu Lys Asp

195 200 205

Leu Ile Asp Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu

210	215	220	
Leu Val Gln Arg Thr	Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Arg Gln Val		
225	230	235	240
Gly Lys Gly Arg Tyr	Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg Gly Glu		
	245	250	255
Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser Trp Phe			
	260	265	270
Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu Asn Ile			
	275	280	285
Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp Thr Gln			
	290	295	300
Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr Asp Phe			
305	310	315	320
Leu Lys Cys Ala Thr Leu Asp Thr Arg Ala Leu Leu Lys Leu Ala Tyr			
	325	330	335
Ser Ala Ala Cys Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Tyr Gly Thr			
	340	345	350
Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile			
	355	360	365
Leu Ile Lys Lys Asn Gly Ser Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala			
	370	375	380
Val Lys Phe Asn Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Val Pro Leu Asn Thr			
385	390	395	400
Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Asp Glu Ser			
	405	410	415
Leu Asn Lys Asn His Phe Gln Pro Tyr Ile Met Ala Asp Ile Tyr Ser			
	420	425	430
Phe Gly Leu Ile Ile Trp Glu Met Ala Arg Arg Cys Ile Thr Gly Gly			
	435	440	445
Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asn Met Val Pro Ser Asp			
	450	455	460

Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Val Val Cys Val Lys Arg Leu Arg
 465 470 475 480
 Pro Ile Val Ser Asn Arg Trp Asn Ser Asp Glu Cys Leu Arg Ala Val
 485 490 495
 Leu Lys Leu Met Ser Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser Arg Leu
 500 505 510
 Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Val Glu Ser Gln
 515 520 525

Asp Val Lys Ile

530

<210> 75

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

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

50

55

60

Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr Leu Ala Ser Gly Cys Met Lys Tyr
 65 70 75 80
 Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys Asp Ser Pro Lys Ala Gln Leu Arg
 85 90 95
 Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn Leu Cys Asn Gln Tyr Leu Gln
 100 105 110
 Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile Gly Pro Phe Phe Asp Gly Ser Ile

115

120

125

Arg

<210> 76

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 76

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His

20 25 30

Gly Thr Gly Met Lys Ser Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly

35 40 45

Val Thr Leu Ala Pro Glu Asp Thr Leu Pro Phe Leu Lys Cys Tyr Cys

50 55 60

Ser Gly His Cys Pro Asp Asp Ala Ile Asn Asn Thr Cys Ile Thr Asn

65 70 75 80

Gly His Cys Phe Ala Ile Ile Glu Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr

85 90 95

Leu Ala Ser Gly Cys Met Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys

100 105 110

Asp Ser Pro Lys Ala Gln Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr

115 120 125

Asn Leu Cys Asn Gln Tyr Leu Gln Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile

130 135 140

Gly Pro Phe Phe Asp Gly Ser Ile Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr

145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 195 200 205
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 210 215 220
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 245 250 255
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 275 280 285
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 290 295 300
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 305 310 315 320
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 340 345 350
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 355 360 365
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375 380
 <210> 77
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 77
 Gly Ala Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His Gly Thr Gly Met Lys Ser

1 5 10 15
 Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly Val Thr Leu Ala Pro Glu

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

 85 90 95
 Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn Leu Cys Asn Gln Tyr
 100 105 110
 Leu Gln Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile Gly Pro Phe Phe Asp Gly
 115 120 125
 Ser Ile Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 130 135 140
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

 145 150 155 160
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 165 170 175
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 180 185 190
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 195 200 205
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

 210 215 220
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 225 230 235 240
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 245 250 255

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

260 265 270

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

275 280 285

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

290 295 300

Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 80

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His

20 25 30

Gly Thr Gly Met Lys Ser Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly

35 40 45
 Val Thr Leu Ala Pro Glu Asp Thr Leu Pro Phe Leu Lys Cys Tyr Cys
 50 55 60
 Ser Gly His Cys Pro Asp Asp Ala Ile Asn Asn Thr Cys Ile Thr Asn
 65 70 75 80
 Gly His Cys Phe Ala Ile Ile Glu Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr

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

 145 150 155 160
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 165 170 175
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 180 185 190
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 195 200 205
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

 210 215 220
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 245 250 255
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

 275 280 285

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 290 295 300
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 305 310 315 320
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

340 345 350
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 355 360 365
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375 380

<210> 81

<211> 360

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 81

Gly Ala Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His Gly Thr Gly Met Lys Ser

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

65 70 75 80
 Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys Asp Ser Pro Lys Ala Gln
 85 90 95
 Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn Leu Cys Asn Gln Tyr

100	105	110	
Leu Gln Pro Thr	Leu Pro Pro Val Val Ile Gly Pro Phe Phe Asp Gly		
115	120	125	
Ser Ile Arg Thr	Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
130	135	140	
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
145	150	155	160
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
165	170	175	
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
180	185	190	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
195	200	205	
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
210	215	220	
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
245	250	255	
Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
260	265	270	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
275	280	285	
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
290	295	300	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val			
305	310	315	320
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
325	330	335	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
340	345	350	

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355

360

<210> 82

<400> 82

000

<210> 83

<400> 83

000

<210> 84

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ser Ser Phe Phe Pro Leu Val Val Leu

1

5

10

15

Leu Leu Ala Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala Leu

20

25

30

Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu Thr

35

40

45

Asp Gly Ala Cys Met Val Ser Ile Phe Asn Leu Asp Gly Met Glu His

50

55

60

His Val Arg Thr Cys Ile Pro Lys Val Glu Leu Val Pro Ala Gly Lys

65

70

75

80

Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys Cys

85

90

95

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

100

105

110

Leu Lys Glu Pro Glu His Pro Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Leu Val

115

120

125

Gly Ile Ile Ala Gly Pro Val Phe Leu Leu Phe Leu Ile Ile Ile Ile

130

135

140

Val Phe Leu Val Ile Asn Tyr His Gln Arg Val Tyr His Asn Arg Gln

145 150 155 160
 Arg Leu Asp Met Glu Asp Pro Ser Cys Glu Met Cys Leu Ser Lys Asp
 165 170 175
 Lys Thr Leu Gln Asp Leu Val Tyr Asp Leu Ser Thr Ser Gly Ser Gly
 180 185 190
 Ser Gly Leu Pro Leu Phe Val Gln Arg Thr Val Ala Arg Thr Ile Val
 195 200 205

 Leu Gln Glu Ile Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly
 210 215 220
 Arg Trp Arg Gly Gly Asp Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Glu
 225 230 235 240
 Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu
 245 250 255
 Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Asp Asn
 260 265 270

 Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Asp Tyr His Glu His Gly
 275 280 285
 Ser Leu Phe Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Thr Val Thr Ile Glu Gly Met
 290 295 300
 Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ala Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met
 305 310 315 320
 Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu
 325 330 335

 Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Met Cys Ala Ile Ala
 340 345 350
 Asp Leu Gly Leu Ala Val Arg His Asp Ala Val Thr Asp Thr Ile Asp
 355 360 365
 Ile Ala Pro Asn Gln Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu
 370 375 380
 Val Leu Asp Glu Thr Ile Asn Met Lys His Phe Asp Ser Phe Lys Cys
 385 390 395 400

Ala Asp Ile Tyr Ala Leu Gly Leu Val Tyr Trp Glu Ile Ala Arg Arg
 405 410 415
 Cys Asn Ser Gly Gly Val His Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp
 420 425 430
 Leu Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys
 435 440 445
 Asp Gln Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Trp Trp Gln Ser Tyr Glu
 450 455 460

Ala Leu Arg Val Met Gly Lys Met Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn
 465 470 475 480
 Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln
 485 490 495
 Leu Ser Val Gln Glu Asp Val Lys Ile
 500 505

<210> 85

<211> 546

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ser Ser Phe Phe Pro Leu Val Val Leu
 1 5 10 15

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

Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys Cys
 85 90 95
 Tyr Thr Asp Tyr Cys Asn Arg Ile Asp Leu Arg Val Pro Ser Gly His

100	105	110
Leu Lys Glu Pro Glu His Pro Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Leu Val		
115	120	125
Gly Ile Ile Ala Gly Pro Val Phe Leu Leu Phe Leu Ile Ile Ile Ile		
130	135	140
Val Phe Leu Val Ile Asn Tyr His Gln Arg Val Tyr His Asn Arg Gln		
145	150	155
Arg Leu Asp Met Glu Asp Pro Ser Cys Glu Met Cys Leu Ser Lys Asp		
165	170	175
Lys Thr Leu Gln Asp Leu Val Tyr Asp Leu Ser Thr Ser Gly Ser Gly		
180	185	190
Ser Gly Leu Pro Leu Phe Val Gln Arg Thr Val Ala Arg Thr Ile Val		
195	200	205
Leu Gln Glu Ile Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly		
210	215	220
Arg Trp Arg Gly Gly Asp Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Glu		
225	230	235
Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu		
245	250	255
Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Ala Asp		
260	265	270
Cys Ser Phe Leu Thr Leu Pro Trp Glu Val Val Met Val Ser Ala Ala		
275	280	285
Pro Lys Leu Arg Ser Leu Arg Leu Gln Tyr Lys Gly Gly Arg Gly Arg		
290	295	300
Ala Arg Phe Leu Phe Pro Leu Asn Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp		
305	310	315
Leu Val Ser Asp Tyr His Glu His Gly Ser Leu Phe Asp Tyr Leu Asn		
325	330	335
Arg Tyr Thr Val Thr Ile Glu Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ala		
340	345	350

Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly
355 360 365

Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val
370 375 380

Lys Lys Asn Gly Met Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Arg
385 390 395 400

His Asp Ala Val Thr Asp Thr Ile Asp Ile Ala Pro Asn Gln Arg Val
405 410 415

Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Asp Glu Thr Ile Asn
420 425 430

Met Lys His Phe Asp Ser Phe Lys Cys Ala Asp Ile Tyr Ala Leu Gly
435 440 445

Leu Val Tyr Trp Glu Ile Ala Arg Arg Cys Asn Ser Gly Gly Val His
450 455 460

Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp Leu Val Pro Ser Asp Pro Ser
465 470 475 480

Ile Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Leu Arg Pro Asn
485 490 495

Ile Pro Asn Trp Trp Gln Ser Tyr Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Lys
500 505 510

Met Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala
515 520 525

Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln Leu Ser Val Gln Glu Asp Val
530 535 540

Lys Ile
545

<210> 86

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys

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

<210> 87

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

<210> 88

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 88

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala

20 25 30

Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu

35 40 45

Thr Asp Gly Ala Cys Met Val Ser Ile Phe Asn Leu Asp Gly Met Glu

50 55 60

His His Val Arg Thr Cys Ile Pro Lys Val Glu Leu Val Pro Ala Gly

65 70 75 80

Lys Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys

85 90 95

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

100 105 110

His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr

115 120 125

Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 195 200 205
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 210 215 220
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 260 265 270
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 275 280 285
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
 290 295 300
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
 305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 325 330 335
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350
 Ser Pro Gly
 355

<210> 89

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 89

Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys

1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu Thr Asp Gly Ala Cys Met Val Ser

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

 65 70 75 80
 Ile Asp Leu Arg Val Pro Ser Gly His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro
 85 90 95
 Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

 130 135 140
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 145 150 155 160
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 165 170 175
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 180 185 190
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

 195 200 205
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 210 215 220
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 225 230 235 240
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 245 250 255
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285
Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
290 295 300
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
305 310 315 320
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 92

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

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

100 105 110

His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr

115 120 125

Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

245 250 255

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ser Pro Gly Lys

355

<210> 93

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 93

Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys

1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu Thr Asp Gly Ala Cys Met Val Ser

20 25 30

Ile Phe Asn Leu Asp Gly Met Glu His His Val Arg Thr Cys Ile Pro

35 40 45

Lys Val Glu Leu Val Pro Ala Gly Lys Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser

50 55 60

Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys Cys Tyr Thr Asp Tyr Cys Asn Arg

65 70 75 80

Ile Asp Leu Arg Val Pro Ser Gly His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro

85 90 95

Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro

100 105 110

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

130 135 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

145 150 155 160

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

165 170 175

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

195 200 205

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

210 215 220

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

225 230 235 240

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly

245 250 255

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

260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<211> 503

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Glu Ala Ala Val Ala Ala Pro Arg Pro Arg Leu Leu Leu Leu Val
1 5 10 15
Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr
20 25 30
Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys
35 40 45
Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys
50 55 60
Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg
65 70 75 80
Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr
85 90 95
Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro
100 105 110
Thr Thr Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu Gly Pro Val Glu Leu Ala Ala
115 120 125
Val Ile Ala Gly Pro Val Cys Phe Val Cys Ile Ser Leu Met Leu Met
130 135 140
Val Tyr Ile Cys His Asn Arg Thr Val Ile His His Arg Val Pro Asn
145 150 155 160
Glu Glu Asp Pro Ser Leu Asp Arg Pro Phe Ile Ser Glu Gly Thr Thr
165 170 175
Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Met Thr Thr Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190
Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr Ile Val Leu Gln
195 200 205
Glu Ser Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp Arg Gly Lys Trp
210 215 220
Arg Gly Glu Glu Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Glu Glu Arg
225 230 235 240
Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu Arg His

245 250 255
 Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Asp Asn Gly Thr
 260 265 270
 Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Asp Tyr His Glu His Gly Ser Leu

 275 280 285
 Phe Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Thr Val Thr Val Glu Gly Met Ile Lys
 290 295 300
 Leu Ala Leu Ser Thr Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met Glu Ile
 305 310 315 320
 Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser
 325 330 335
 Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu

 340 345 350
 Gly Leu Ala Val Arg His Asp Ser Ala Thr Asp Thr Ile Asp Ile Ala
 355 360 365
 Pro Asn His Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu
 370 375 380
 Asp Asp Ser Ile Asn Met Lys His Phe Glu Ser Phe Lys Arg Ala Asp
 385 390 395 400
 Ile Tyr Ala Met Gly Leu Val Phe Trp Glu Ile Ala Arg Arg Cys Ser

 405 410 415
 Ile Gly Gly Ile His Glu Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp Leu Val
 420 425 430
 Pro Ser Asp Pro Ser Val Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys Glu Gln
 435 440 445
 Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Gln Ser Cys Glu Ala Leu
 450 455 460
 Arg Val Met Ala Lys Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn Gly Ala

 465 470 475 480
 Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ser Gln Leu Ser
 485 490 495

Gln Gln Glu Gly Ile Lys Met

500

<210> 97

<211> 507

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Glu Ala Ala Val Ala Ala Pro Arg Pro Arg Leu Leu Leu Leu Val

1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr

20 25 30

Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys

35 40 45

Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys

50 55 60

Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg

65 70 75 80

Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr

85 90 95

Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro

100 105 110

Thr Thr Gly Pro Phe Ser Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu Gly Pro Val

115 120 125

Glu Leu Ala Ala Val Ile Ala Gly Pro Val Cys Phe Val Cys Ile Ser

130 135 140

Leu Met Leu Met Val Tyr Ile Cys His Asn Arg Thr Val Ile His His

145 150 155 160

Arg Val Pro Asn Glu Glu Asp Pro Ser Leu Asp Arg Pro Phe Ile Ser

165 170 175

Glu Gly Thr Thr Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Met Thr Thr Ser Gly

180 185 190

Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr

195 200 205
Ile Val Leu Gln Glu Ser Ile Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp

210 215 220
Arg Gly Lys Trp Arg Gly Glu Glu Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser
225 230 235 240

Arg Glu Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val
245 250 255

Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys
260 265 270

Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Asp Tyr His Glu

275 280 285
His Gly Ser Leu Phe Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Thr Val Thr Val Glu
290 295 300

Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Thr Ala Ser Gly Leu Ala His Leu
305 310 315 320

His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg
325 330 335

Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys

340 345 350
Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Arg His Asp Ser Ala Thr Asp Thr
355 360 365

Ile Asp Ile Ala Pro Asn His Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala
370 375 380

Pro Glu Val Leu Asp Asp Ser Ile Asn Met Lys His Phe Glu Ser Phe
385 390 395 400

Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ala Met Gly Leu Val Phe Trp Glu Ile Ala

405 410 415
Arg Arg Cys Ser Ile Gly Gly Ile His Glu Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr
420 425 430

Tyr Asp Leu Val Pro Ser Asp Pro Ser Val Glu Glu Met Arg Lys Val
435 440 445

Val Cys Glu Gln Lys Leu Arg Pro Asn Ile Pro Asn Arg Trp Gln Ser
450 455 460

Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Ala Lys Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr

465 470 475 480

Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu

485 490 495

Ser Gln Leu Ser Gln Gln Glu Gly Ile Lys Met

500 505

<210> 98

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu

1 5 10 15

Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val

20 25 30

Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile

35 40 45

Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro

50 55 60

Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp

65 70 75 80

His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro Thr Thr Val Lys Ser Ser Pro Gly

85 90 95

Leu Gly Pro Val Glu Leu

100

<210> 99

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

<210> 100

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 100

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

	85	90	95
Thr	Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro Thr		
	100	105	110
Thr	Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly		
	115	120	125
Thr	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
	130	135	140
Ser	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
145	150	155	160
Arg	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	165	170	175
Pro	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	180	185	190
Ala	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	195	200	205
Val	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
	210	215	220
Tyr	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
225	230	235	240
Thr	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	245	250	255
Leu	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	260	265	270
Cys	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
	275	280	285
Ser	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu		
	290	295	300
Asp	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys		
305	310	315	320
Ser	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
	325	330	335

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340

345

350

<210> 101

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 101

Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr Ala Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys

1

5

10

15

Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys Val Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser

20

25

30

Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys Val Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala

35

40

45

Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser

50

55

60

Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His

65

70

75

80

Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro Thr Thr Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu

85

90

95

Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

100

105

110

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115

120

125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130

135

140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

145

150

155

160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

165

170

175

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

195 200 205

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

260 265 270

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

275 280 285

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<400> 103

000

<210> 104

<211> 353

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 104

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15
Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ala Leu Leu Pro Gly Ala Thr Ala
20 25 30
Leu Gln Cys Phe Cys His Leu Cys Thr Lys Asp Asn Phe Thr Cys Val
35 40 45
Thr Asp Gly Leu Cys Phe Val Ser Val Thr Glu Thr Thr Asp Lys Val
50 55 60
Ile His Asn Ser Met Cys Ile Ala Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg Asp
65 70 75 80
Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr Thr
85 90 95
Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro Thr
100 105 110
Thr Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly
115 120 125
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
130 135 140
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
145 150 155 160
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
165 170 175
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
180 185 190
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
195 200 205
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
210 215 220
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
225 230 235 240
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

245 250 255
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
 260 265 270
 Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 275 280 285

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 290 295 300
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 305 310 315 320
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 325 330 335
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340 345 350

Lys

<210> 105

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 105

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

 Glu Ile Asp Leu Ile Pro Arg Asp Arg Pro Phe Val Cys Ala Pro Ser
 50 55 60
 Ser Lys Thr Gly Ser Val Thr Thr Thr Tyr Cys Cys Asn Gln Asp His
 65 70 75 80

Cys Asn Lys Ile Glu Leu Pro Thr Thr Val Lys Ser Ser Pro Gly Leu
 85 90 95
 Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 100 105 110

 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 115 120 125
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 130 135 140
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 145 150 155 160
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175

 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 180 185 190
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 195 200 205
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 225 230 235 240

 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 275 280 285
 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 290 295 300

 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 305 310 315 320
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 106

<400> 106

000

<210> 107

<400> 107

000

<210> 108

<211> 502

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Met Leu Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val Gly Thr Lys Lys Glu

1 5 10 15

Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys

20 25 30

Lys Cys His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser

35 40 45

Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu

50 55 60

Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln

65 70 75 80

Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys

85 90 95

Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro

100 105 110

Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Ala Leu

115 120 125

Leu Ile Ser Val Thr Val Cys Ser Leu Leu Leu Val Leu Ile Ile Leu

130 135 140

Phe Cys Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Gln Glu Thr Arg Pro Arg Tyr Ser

145 150 155 160

Ile Gly Leu Glu Gln Asp Glu Thr Tyr Ile Pro Pro Gly Glu Ser Leu
 165 170 175
 Arg Asp Leu Ile Glu Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu
 180 185 190
 Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Lys
 195 200 205
 Gln Ile Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg
 210 215 220
 Gly Glu Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser
 225 230 235 240
 Trp Phe Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu
 245 250 255
 Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp
 260 265 270
 Thr Gln Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr
 275 280 285
 Asp Tyr Leu Lys Ser Thr Thr Leu Asp Ala Lys Ser Met Leu Lys Leu
 290 295 300
 Ala Tyr Ser Ser Val Ser Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Phe
 305 310 315 320
 Ser Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys
 325 330 335
 Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly
 340 345 350
 Leu Ala Val Lys Phe Ile Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Ile Pro Pro
 355 360 365
 Asn Thr Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Pro Pro Glu Val Leu Asp
 370 375 380
 Glu Ser Leu Asn Arg Asn His Phe Gln Ser Tyr Ile Met Ala Asp Met
 385 390 395 400
 Tyr Ser Phe Gly Leu Ile Leu Trp Glu Val Ala Arg Arg Cys Val Ser

405 410 415
 Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr His Asp Leu Val Pro
 420 425 430
 Ser Asp Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Ile Val Cys Ile Lys Lys
 435 440 445
 Leu Arg Pro Ser Phe Pro Asn Arg Trp Ser Ser Asp Glu Cys Leu Arg
 450 455 460
 Gln Met Gly Lys Leu Met Thr Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser

465 470 475 480
 Arg Leu Thr Ala Leu Arg Val Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Ser Glu
 485 490 495

Ser Gln Asp Ile Lys Leu

500

<210> 109

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Lys Lys Glu Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val

1 5 10 15

Leu Arg Cys Lys Cys His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn

20 25 30

Ile Cys Ser Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp

35 40 45

Ser Gly Leu Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser

50 55 60

Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile

65 70 75 80

Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr

85 90 95

Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His

100 105 110

Arg

<210> 110

<211> 532

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Met Gly Trp Leu Glu Glu Leu Asn Trp Gln Leu His Ile Phe Leu Leu

1 5 10 15

Ile Leu Leu Ser Met His Thr Arg Ala Asn Phe Leu Asp Asn Met Leu

20 25 30

Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val Gly Thr Lys Lys Glu Asp Gly

35 40 45

Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys Lys Cys

50 55 60

His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser Thr Asp

65 70 75 80

Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu Pro Val

85 90 95

Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Arg

100 105 110

Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys Thr Glu

115 120 125

Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro Leu Lys

130 135 140

Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Ala Leu Leu Ile

145 150 155 160

Ser Val Thr Val Cys Ser Leu Leu Leu Val Leu Ile Ile Leu Phe Cys

165 170 175

Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Gln Glu Thr Arg Pro Arg Tyr Ser Ile Gly

180 185 190

Leu Glu Gln Asp Glu Thr Tyr Ile Pro Pro Gly Glu Ser Leu Arg Asp

195	200	205	
Leu Ile Glu Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu			
210	215	220	
Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Lys Gln Ile			
225	230	235	240
Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg Gly Glu			
245	250	255	
Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser Trp Phe			
260	265	270	
Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu Asn Ile			
275	280	285	
Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp Thr Gln			
290	295	300	
Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr			
305	310	315	320
Leu Lys Ser Thr Thr Leu Asp Ala Lys Ser Met Leu Lys Leu Ala Tyr			
325	330	335	
Ser Ser Val Ser Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Phe Ser Thr			
340	345	350	
Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile			
355	360	365	
Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala			
370	375	380	
Val Lys Phe Ile Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Ile Pro Pro Asn Thr			
385	390	395	400
Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Pro Pro Glu Val Leu Asp Glu Ser			
405	410	415	
Leu Asn Arg Asn His Phe Gln Ser Tyr Ile Met Ala Asp Met Tyr Ser			
420	425	430	
Phe Gly Leu Ile Leu Trp Glu Val Ala Arg Arg Cys Val Ser Gly Gly			
435	440	445	

Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr His Asp Leu Val Pro Ser Asp
 450 455 460
 Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Ile Val Cys Ile Lys Lys Leu Arg
 465 470 475 480

Pro Ser Phe Pro Asn Arg Trp Ser Ser Asp Glu Cys Leu Arg Gln Met
 485 490 495
 Gly Lys Leu Met Thr Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser Arg Leu
 500 505 510
 Thr Ala Leu Arg Val Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Ser Glu Ser Gln
 515 520 525

Asp Ile Lys Leu
 530

<210> 111

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Asn Phe Leu Asp Asn Met Leu Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val

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

65 70 75 80
 Gly Ser Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg
 85 90 95
 Ser Ile Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His
 100 105 110
 Pro Thr Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile

115	120	125
His His Arg		
130		
<210> 112		
<211> 365		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polypeptide		
<400> 112		
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly		
1 5 10 15		
Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Lys Lys Glu Asp Gly Glu Ser Thr		
20 25 30		
Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys Lys Cys His His His		
35 40 45		
Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser Thr Asp Gly Tyr Cys		
50 55 60		
Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu Pro Val Val Thr Ser		
65 70 75 80		
Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro		
85 90 95		
Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu		
100 105 110		
Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp		
115 120 125		
Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr		
130 135 140		
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
145 150 155 160		
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		

165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

290 295 300

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

305 310 315 320

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

325 330 335

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

340 345 350

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

355 360 365

<210> 113

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 113

Lys Lys Glu Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val

1 5 10 15

Leu Arg Cys Lys Cys His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn

20 25 30

Ile Cys Ser Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp

35 40 45

Ser Gly Leu Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser

50 55 60

Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile

65 70 75 80

Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr

85 90 95

Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His

100 105 110

Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115 120 125

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

130 135 140

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

195 200 205

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

210 215 220

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

225 230 235 240

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
245 250 255
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
260 265 270
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr
275 280 285
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp
290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
305 310 315 320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
325 330 335
Ser Leu Ser Pro Gly
340

<210> 114

<400> 114

000

<210> 115

<400> 115

000

<210> 116

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 116

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

Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser Thr Asp Gly Tyr Cys
50 55 60

Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu Pro Val Val Thr Ser
65 70 75 80

Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro
85 90 95

Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu
100 105 110

Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp
115 120 125

Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr
130 135 140

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
180 185 190

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
195 200 205

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

290 295 300
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 305 310 315 320

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 325 330 335
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 340 345 350
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360 365

<210> 117

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 117

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

Asp Phe Gln Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile
 65 70 75 80
 Glu Cys Cys Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr
 85 90 95
 Leu Pro Pro Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His
 100 105 110
 Arg Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115	120	125
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
130	135	140
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
145	150	155
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
165	170	175
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
180	185	190
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
195	200	205
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
210	215	220
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
225	230	235
Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
245	250	255
Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
260	265	270
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
275	280	285
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys		
290	295	300
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
305	310	315
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
325	330	335
Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340		
<210> 118		
<400> 118		

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<211> 493

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Thr Arg Ala Leu Cys Ser Ala Leu Arg Gln Ala Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu

20 25 30

Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala

35 40 45

Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val

50 55 60

Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn

65 70 75 80

Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ala Ile Ile Ile Thr Val Pro Val Cys Leu Leu Ser Ile Ala

115 120 125

Ala Met Leu Thr Val Trp Ala Cys Gln Gly Arg Gln Cys Ser Tyr Arg

130 135 140

Lys Lys Lys Arg Pro Asn Val Glu Glu Pro Leu Ser Glu Cys Asn Leu

145 150 155 160

Val Asn Ala Gly Lys Thr Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Val Thr Ala

165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala

180 185 190
 Arg Thr Ile Val Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu
 195 200 205
 Val Trp His Gly Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe

 210 215 220
 Ser Ser Arg Asp Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln
 225 230 235 240
 Thr Val Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp
 245 250 255
 Asn Lys Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr
 260 265 270
 His Glu Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr

 275 280 285
 Val Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala
 290 295 300
 His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala
 305 310 315 320
 His Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr
 325 330 335
 Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu

 340 345 350
 Asn Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr
 355 360 365
 Met Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu
 370 375 380
 Ser Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu
 385 390 395 400
 Ile Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu

 405 410 415
 Pro Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg
 420 425 430

Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp
 435 440 445
 Gln Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys
 450 455 460
 Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys

 465 470 475 480
 Thr Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala
 485 490
 <210> 121
 <211> 413
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 121
 Met Thr Arg Ala Leu Cys Ser Ala Leu Arg Gln Ala Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu
 20 25 30
 Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala

 35 40 45
 Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val
 50 55 60
 Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn
 65 70 75 80
 Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr
 85 90 95
 Leu His Leu Pro Thr Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala

 100 105 110
 Arg Thr Ile Val Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu
 115 120 125
 Val Trp His Gly Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe
 130 135 140
 Ser Ser Arg Asp Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln

145 150 155 160
 Thr Val Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp

 165 170 175
 Asn Lys Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr
 180 185 190
 His Glu Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr
 195 200 205
 Val Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala
 210 215 220
 His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala

 225 230 235 240
 His Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr
 245 250 255
 Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu
 260 265 270
 Asn Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr
 275 280 285
 Met Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu

 290 295 300
 Ser Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu
 305 310 315 320
 Ile Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu
 325 330 335
 Pro Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg
 340 345 350
 Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp

 355 360 365
 Gln Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys
 370 375 380
 Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys
 385 390 395 400

Thr Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala

405 410

<210> 122

<211> 336

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Met Thr Arg Ala Leu Cys Ser Ala Leu Arg Gln Ala Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu

20 25 30

Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala

35 40 45

Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val

50 55 60

Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn

65 70 75 80

Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr

85 90 95

Leu His Leu Pro Thr Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val

100 105 110

Ser Glu Tyr His Glu Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn

115 120 125

Ile Val Thr Val Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser

130 135 140

Gly Leu Ala His Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro

145 150 155 160

Ala Ile Ala His Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys

165 170 175

Cys Glu Thr Cys Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp

180 185 190

Ser Ile Leu Asn Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr

195 200 205

Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn

210 215 220

Ile Phe Glu Ser Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val

225 230 235 240

Tyr Trp Glu Ile Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu

245 250 255

Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu

260 265 270

Glu Met Arg Lys Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro

275 280 285

Asn Gln Trp Gln Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met

290 295 300

Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg

305 310 315 320

Ile Lys Lys Thr Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala

325 330 335

<210> 123

<211> 93

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser

1 5 10 15

Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu

20 25 30

Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu

35 40 45

Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr

50 55 60

Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro
65 70 75 80

Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu
85 90

<210> 124

<211> 443

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu
1 5 10 15

Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr
20 25 30

Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His
35 40 45

Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu Leu
50 55 60

Ala Ile Ile Ile Thr Val Pro Val Cys Leu Leu Ser Ile Ala Ala Met
65 70 75 80

Leu Thr Val Trp Ala Cys Gln Gly Arg Gln Cys Ser Tyr Arg Lys Lys
85 90 95

Lys Arg Pro Asn Val Glu Glu Pro Leu Ser Glu Cys Asn Leu Val Asn
100 105 110

Ala Gly Lys Thr Leu Lys Asp Leu Ile Tyr Asp Val Thr Ala Ser Gly
115 120 125

Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr
130 135 140

Ile Val Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp
145 150 155 160

His Gly Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser
165 170 175

Arg Asp Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val

180	185	190
Met Leu Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys		
195	200	205
Asp Asn Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr His Glu		
210	215	220
Gln Gly Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr Val Ala		
225	230	235
Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala His Leu		
245	250	255
His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg		
260	265	270
Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr Cys Ala		
275	280	285
Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu Asn Thr		
290	295	300
Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala		
305	310	315
Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu Ser Phe		
325	330	335
Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu Ile Ala		
340	345	350
Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr		
355	360	365
Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg Lys Val		
370	375	380
Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp Gln Ser		
385	390	395
Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr		
405	410	415
Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Ile		
420	425	430

Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala

435

440

<210> 125

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu

1

5

10

15

Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr

20

25

30

Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His

35

40

45

Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu

50

55

60

<210> 126

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 126

Glu Leu Ser Pro Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser

1

5

10

15

Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu

20

25

30

Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu

35

40

45

Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr

50

55

60

Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro

65

70

75

80

Thr Gly Leu Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Arg Thr Ile Val
 85 90 95
 Leu Gln Glu Ile Val Gly Lys Gly Arg Phe Gly Glu Val Trp His Gly
 100 105 110
 Arg Trp Cys Gly Glu Asp Val Ala Val Lys Ile Phe Ser Ser Arg Asp
 115 120 125

 Glu Arg Ser Trp Phe Arg Glu Ala Glu Ile Tyr Gln Thr Val Met Leu
 130 135 140
 Arg His Glu Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Asn Lys Asp Asn
 145 150 155 160
 Gly Thr Trp Thr Gln Leu Trp Leu Val Ser Glu Tyr His Glu Gln Gly
 165 170 175
 Ser Leu Tyr Asp Tyr Leu Asn Arg Asn Ile Val Thr Val Ala Gly Met
 180 185 190

 Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala His Leu His Met
 195 200 205
 Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Ile
 210 215 220
 Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr Cys Ala Ile Ala
 225 230 235 240
 Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu Asn Thr Ile Asp
 245 250 255

 Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu
 260 265 270
 Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu Ser Phe Lys Arg
 275 280 285
 Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu Ile Ala Arg Arg
 290 295 300
 Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asp
 305 310 315 320

 Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg Lys Val Val Cys

325 330 335
 Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp Gln Ser Cys Glu
 340 345 350
 Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys Trp Tyr Ala Asn
 355 360 365
 Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Ile Ser Gln
 370 375 380

Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala

385 390

<210> 127

<211> 316

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 127

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

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

100 105 110
 Ala Gly Met Ile Lys Leu Ala Leu Ser Ile Ala Ser Gly Leu Ala His
 115 120 125

Leu His Met Glu Ile Val Gly Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His
 130 135 140
 Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Ile Leu Val Lys Lys Cys Glu Thr Cys
 145 150 155 160
 Ala Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala Val Lys His Asp Ser Ile Leu Asn
 165 170 175
 Thr Ile Asp Ile Pro Gln Asn Pro Lys Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met
 180 185 190
 Ala Pro Glu Met Leu Asp Asp Thr Met Asn Val Asn Ile Phe Glu Ser
 195 200 205
 Phe Lys Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Val Gly Leu Val Tyr Trp Glu Ile
 210 215 220
 Ala Arg Arg Cys Ser Val Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Asp Met Val Pro Ser Asp Pro Ser Ile Glu Glu Met Arg Lys
 245 250 255
 Val Val Cys Asp Gln Lys Phe Arg Pro Ser Ile Pro Asn Gln Trp Gln
 260 265 270
 Ser Cys Glu Ala Leu Arg Val Met Gly Arg Ile Met Arg Glu Cys Trp
 275 280 285
 Tyr Ala Asn Gly Ala Ala Arg Leu Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr
 290 295 300
 Ile Ser Gln Leu Cys Val Lys Glu Asp Cys Lys Ala
 305 310 315
 <210> 128
 <211> 88
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 128
 Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln

1 5 10 15
 Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu

 20 25 30
 Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val
 35 40 45
 Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr
 50 55 60
 Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn
 65 70 75 80
 Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu
 85

<210> 129

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 129

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

 Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val
 50 55 60
 Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn
 65 70 75 80
 Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr
 85 90 95
 Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met

100	105	110	
Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
115	120	125	
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
130	135	140	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
145	150	155	160
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
165	170	175	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
180	185	190	
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
195	200	205	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
210	215	220	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
225	230	235	240
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
245	250	255	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
260	265	270	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr			
275	280	285	
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp			
290	295	300	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
305	310	315	320
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
325	330	335	
Ser Leu Ser Pro Gly			
340			

<210> 130

<211> 317

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 130

Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys

1 5 10 15
Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys

20 25 30
Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln

35 40 45
Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe

50 55 60
Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro

65 70 75 80
Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr

85 90 95
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

100 105 110
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

115 120 125
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

130 135 140
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

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

165 170 175
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

180 185 190

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

195 200 205

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

210 215 220

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

225 230 235 240

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

245 250 255

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

260 265 270

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

275 280 285

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

290 295 300

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

305 310 315

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 133

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu

20	25	30	
Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys Gln Thr Glu Gly Ala Cys Trp Ala			
35	40	45	
Ser Val Met Leu Thr Asn Gly Lys Glu Gln Val Ile Lys Ser Cys Val			
50	55	60	
Ser Leu Pro Glu Leu Asn Ala Gln Val Phe Cys His Ser Ser Asn Asn			
65	70	75	80
Val Thr Lys Thr Glu Cys Cys Phe Thr Asp Phe Cys Asn Asn Ile Thr			
85	90	95	
Leu His Leu Pro Thr Ala Ser Pro Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met			
100	105	110	
Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
115	120	125	
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
130	135	140	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
145	150	155	160
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
165	170	175	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
180	185	190	
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
195	200	205	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
210	215	220	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
225	230	235	240
Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
245	250	255	
Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
260	265	270	

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 275 280 285
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
 290 295 300

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 305 310 315 320
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340

<210> 134

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 134

Gly Leu Lys Cys Val Cys Leu Leu Cys Asp Ser Ser Asn Phe Thr Cys

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

65 70 75 80
 Asn Ala Pro Lys Leu Gly Pro Met Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr
 85 90 95
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

115 120 125
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

130 135 140
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

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

165 170 175
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

180 185 190
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

195 200 205
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

210 215 220
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

225 230 235 240
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

245 250 255
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

260 265 270
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

275 280 285
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

290 295 300
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

305 310 315

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210>

> 137

<211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Met Gly Ala Ala Ala Lys Leu Ala Phe Ala Val Phe Leu Ile Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe

20 25 30

Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu

35 40 45

Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp

50 55 60

Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu

65 70 75 80

Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp

85 90 95

Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu

100 105 110

Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn

115 120 125

Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Ser Leu

130 135 140

Val Pro Leu Met Leu Ile Ala Gly Ile Val Ile Cys Ala Phe Trp Val

145 150 155 160

Tyr Arg His His Lys Met Ala Tyr Pro Pro Val Leu Val Pro Thr Gln

165 170 175

Asp Pro Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Leu Gly Leu Lys Pro Leu

180 185 190

Gln Leu Leu Glu Val Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys

195 200 205

Ala Gln Leu Leu Asn Glu Tyr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Ile Gln

210 215 220
 Asp Lys Gln Ser Trp Gln Asn Glu Tyr Glu Val Tyr Ser Leu Pro Gly
 225 230 235 240
 Met Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Ile Gly Ala Glu Lys Arg Gly

 245 250 255
 Thr Ser Val Asp Val Asp Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Glu Lys
 260 265 270
 Gly Ser Leu Ser Asp Phe Leu Lys Ala Asn Val Val Ser Trp Asn Glu
 275 280 285
 Leu Cys His Ile Ala Glu Thr Met Ala Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His
 290 295 300
 Glu Asp Ile Pro Gly Leu Lys Asp Gly His Lys Pro Ala Ile Ser His

 305 310 315 320
 Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Asn Asn Leu Thr Ala
 325 330 335
 Cys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Leu Lys Phe Glu Ala Gly Lys Ser
 340 345 350
 Ala Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro
 355 360 365
 Glu Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg

 370 375 380
 Ile Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Ala Ser Arg
 385 390 395 400
 Cys Thr Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu
 405 410 415
 Glu Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Asp Met Gln Glu Val Val
 420 425 430
 Val His Lys Lys Lys Arg Pro Val Leu Arg Asp Tyr Trp Gln Lys His

 435 440 445
 Ala Gly Met Ala Met Leu Cys Glu Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His
 450 455 460

Asp Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Gly Glu Arg Ile Thr
 465 470 475 480
 Gln Met Gln Arg Leu Thr Asn Ile Ile Thr Thr Glu Asp Ile Val Thr
 485 490 495
 Val Val Thr Met Val Thr Asn Val Asp Phe Pro Pro Lys Glu Ser Ser

500 505 510
 Leu

<210> 138

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
 85 90 95
 Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
 100 105 110

Lys Pro Pro
 115

<210> 139

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 139

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met

100

<210> 140

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 140

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr

20 25 30

Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His

50	55	60	
Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys			
65	70	75	80
Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys			
85	90	95	
Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly			
100	105	110	
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr			
115	120	125	
Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly			
130	135	140	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
145	150	155	160
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
165	170	175	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
180	185	190	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
195	200	205	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
210	215	220	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
225	230	235	240
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
245	250	255	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
260	265	270	
Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
275	280	285	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
290	295	300	

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 305 310 315 320
 Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 325 330 335
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 340 345 350
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

Lys

<210> 141

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 141

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

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
 85 90 95
 Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro
 100 105 110

Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

115	120	125
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
130	135	140
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
145	150	155
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
165	170	175
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
180	185	190
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
195	200	205
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
210	215	220
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
225	230	235
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr		
245	250	255
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
260	265	270
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
275	280	285
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
290	295	300
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
305	310	315
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
325	330	335
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
340		
<210> 142		
<400> 142		
000		

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<211> 369

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 144

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr

20 25 30

Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn

35 40 45

Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His

50 55 60

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys

65 70 75 80

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

85 90 95

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

100 105 110

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

115 120 125

Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly

130 135 140

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

145 150 155 160

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

165 170 175

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
180 185 190

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
195 200 205

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
210 215 220

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
225 230 235 240

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
260 265 270

Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
275 280 285

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
290 295 300

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
305 310 315 320

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
325 330 335

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
340 345 350

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365

Lys

<210> 145

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 145

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110

Lys Pro Pro Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

115 120 125

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

130 135 140

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

165 170 175

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

180 185 190

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

195 200 205

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

210 215 220

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

225 230 235 240

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
245 250 255

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
260 265 270

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
275 280 285

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
290 295 300

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
305 310 315 320

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
325 330 335

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340

<210> 146

<400> 146

000

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<211> 1038

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Met Thr Ser Ser Leu Gln Arg Pro Trp Arg Val Pro Trp Leu Pro Trp
1 5 10 15

Thr Ile Leu Leu Val Ser Thr Ala Ala Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg
20 25 30

Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln Asp Leu Gly Ile Gly Glu
35 40 45

Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser

50 55 60
 Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val
 65 70 75 80
 Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr

 85 90 95
 Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr
 100 105 110
 Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu Cys Asn Val Asn Phe Thr
 115 120 125
 Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser
 130 135 140
 Phe Asn Arg Asp Glu Thr Ile Ile Ile Ala Leu Ala Ser Val Ser Val

 145 150 155 160
 Leu Ala Val Leu Ile Val Ala Leu Cys Phe Gly Tyr Arg Met Leu Thr
 165 170 175
 Gly Asp Arg Lys Gln Gly Leu His Ser Met Asn Met Met Glu Ala Ala
 180 185 190
 Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asp Leu Asp Asn Leu Lys Leu Leu Glu Leu
 195 200 205
 Ile Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Ala Val Tyr Lys Gly Ser Leu Asp Glu

 210 215 220
 Arg Pro Val Ala Val Lys Val Phe Ser Phe Ala Asn Arg Gln Asn Phe
 225 230 235 240
 Ile Asn Glu Lys Asn Ile Tyr Arg Val Pro Leu Met Glu His Asp Asn
 245 250 255
 Ile Ala Arg Phe Ile Val Gly Asp Glu Arg Val Thr Ala Asp Gly Arg
 260 265 270
 Met Glu Tyr Leu Leu Val Met Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Ser Leu Cys

 275 280 285
 Lys Tyr Leu Ser Leu His Thr Ser Asp Trp Val Ser Ser Cys Arg Leu
 290 295 300

Ala His Ser Val Thr Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His Thr Glu Leu Pro
305 310 315 320
Arg Gly Asp His Tyr Lys Pro Ala Ile Ser His Arg Asp Leu Asn Ser
325 330 335
Arg Asn Val Leu Val Lys Asn Asp Gly Thr Cys Val Ile Ser Asp Phe
340 345 350
Gly Leu Ser Met Arg Leu Thr Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Gly Glu
355 360 365
Glu Asp Asn Ala Ala Ile Ser Glu Val Gly Thr Ile Arg Tyr Met Ala
370 375 380
Pro Glu Val Leu Glu Gly Ala Val Asn Leu Arg Asp Cys Glu Ser Ala
385 390 395 400
Leu Lys Gln Val Asp Met Tyr Ala Leu Gly Leu Ile Tyr Trp Glu Ile
405 410 415
Phe Met Arg Cys Thr Asp Leu Phe Pro Gly Glu Ser Val Pro Glu Tyr
420 425 430
Gln Met Ala Phe Gln Thr Glu Val Gly Asn His Pro Thr Phe Glu Asp
435 440 445
Met Gln Val Leu Val Ser Arg Glu Lys Gln Arg Pro Lys Phe Pro Glu
450 455 460
Ala Trp Lys Glu Asn Ser Leu Ala Val Arg Ser Leu Lys Glu Thr Ile
465 470 475 480
Glu Asp Cys Trp Asp Gln Asp Ala Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys
485 490 495
Ala Glu Glu Arg Met Ala Glu Leu Met Met Ile Trp Glu Arg Asn Lys
500 505 510
Ser Val Ser Pro Thr Val Asn Pro Met Ser Thr Ala Met Gln Asn Glu
515 520 525
Arg Asn Leu Ser His Asn Arg Arg Val Pro Lys Ile Gly Pro Tyr Pro
530 535 540
Asp Tyr Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Glu Asp Ser Ile His His Thr Asp

545 550 555 560
 Ser Ile Val Lys Asn Ile Ser Ser Glu His Ser Met Ser Ser Thr Pro
 565 570 575
 Leu Thr Ile Gly Glu Lys Asn Arg Asn Ser Ile Asn Tyr Glu Arg Gln
 580 585 590
 Gln Ala Gln Ala Arg Ile Pro Ser Pro Glu Thr Ser Val Thr Ser Leu

 595 600 605
 Ser Thr Asn Thr Thr Thr Thr Asn Thr Thr Gly Leu Thr Pro Ser Thr
 610 615 620
 Gly Met Thr Thr Ile Ser Glu Met Pro Tyr Pro Asp Glu Thr Asn Leu
 625 630 635 640
 His Thr Thr Asn Val Ala Gln Ser Ile Gly Pro Thr Pro Val Cys Leu
 645 650 655
 Gln Leu Thr Glu Glu Asp Leu Glu Thr Asn Lys Leu Asp Pro Lys Glu

 660 665 670
 Val Asp Lys Asn Leu Lys Glu Ser Ser Asp Glu Asn Leu Met Glu His
 675 680 685
 Ser Leu Lys Gln Phe Ser Gly Pro Asp Pro Leu Ser Ser Thr Ser Ser
 690 695 700
 Ser Leu Leu Tyr Pro Leu Ile Lys Leu Ala Val Glu Ala Thr Gly Gln
 705 710 715 720
 Gln Asp Phe Thr Gln Thr Ala Asn Gly Gln Ala Cys Leu Ile Pro Asp

 725 730 735
 Val Leu Pro Thr Gln Ile Tyr Pro Leu Pro Lys Gln Gln Asn Leu Pro
 740 745 750
 Lys Arg Pro Thr Ser Leu Pro Leu Asn Thr Lys Asn Ser Thr Lys Glu
 755 760 765
 Pro Arg Leu Lys Phe Gly Ser Lys His Lys Ser Asn Leu Lys Gln Val
 770 775 780
 Glu Thr Gly Val Ala Lys Met Asn Thr Ile Asn Ala Ala Glu Pro His

 785 790 795 800

Val Val Thr Val Thr Met Asn Gly Val Ala Gly Arg Asn His Ser Val
805 810 815
Asn Ser His Ala Ala Thr Thr Gln Tyr Ala Asn Gly Thr Val Leu Ser
820 825 830
Gly Gln Thr Thr Asn Ile Val Thr His Arg Ala Gln Glu Met Leu Gln
835 840 845
Asn Gln Phe Ile Gly Glu Asp Thr Arg Leu Asn Ile Asn Ser Ser Pro
850 855 860
Asp Glu His Glu Pro Leu Leu Arg Arg Glu Gln Gln Ala Gly His Asp
865 870 875 880
Glu Gly Val Leu Asp Arg Leu Val Asp Arg Arg Glu Arg Pro Leu Glu
885 890 895
Gly Gly Arg Thr Asn Ser Asn Asn Asn Asn Ser Asn Pro Cys Ser Glu
900 905 910
Gln Asp Val Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Thr Ala Ala Asp Pro Gly
915 920 925
Pro Ser Lys Pro Arg Arg Ala Gln Arg Pro Asn Ser Leu Asp Leu Ser
930 935 940
Ala Thr Asn Val Leu Asp Gly Ser Ser Ile Gln Ile Gly Glu Ser Thr
945 950 955 960
Gln Asp Gly Lys Ser Gly Ser Gly Glu Lys Ile Lys Lys Arg Val Lys
965 970 975
Thr Pro Tyr Ser Leu Lys Arg Trp Arg Pro Ser Thr Trp Val Ile Ser
980 985 990
Thr Glu Ser Leu Asp Cys Glu Val Asn Asn Asn Gly Ser Asn Arg Ala
995 1000 1005
Val His Ser Lys Ser Ser Thr Ala Val Tyr Leu Ala Glu Gly Gly
1010 1015 1020
Thr Ala Thr Thr Met Val Ser Lys Asp Ile Gly Met Asn Cys Leu
1025 1030 1035
<210> 149
<211> 530

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Thr Ser Ser Leu Gln Arg Pro Trp Arg Val Pro Trp Leu Pro Trp

1 5 10 15

Thr Ile Leu Leu Val Ser Thr Ala Ala Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg

20 25 30

Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln Asp Leu Gly Ile Gly Glu

35 40 45

Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser

50 55 60

Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val

65 70 75 80

Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr

85 90 95

Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser

130 135 140

Phe Asn Arg Asp Glu Thr Ile Ile Ile Ala Leu Ala Ser Val Ser Val

145 150 155 160

Leu Ala Val Leu Ile Val Ala Leu Cys Phe Gly Tyr Arg Met Leu Thr

165 170 175

Gly Asp Arg Lys Gln Gly Leu His Ser Met Asn Met Met Glu Ala Ala

180 185 190

Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asp Leu Asp Asn Leu Lys Leu Leu Glu Leu

195 200 205

Ile Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Ala Val Tyr Lys Gly Ser Leu Asp Glu

210 215 220

Arg Pro Val Ala Val Lys Val Phe Ser Phe Ala Asn Arg Gln Asn Phe
 225 230 235 240
 Ile Asn Glu Lys Asn Ile Tyr Arg Val Pro Leu Met Glu His Asp Asn
 245 250 255

Ile Ala Arg Phe Ile Val Gly Asp Glu Arg Val Thr Ala Asp Gly Arg
 260 265 270
 Met Glu Tyr Leu Leu Val Met Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Ser Leu Cys
 275 280 285
 Lys Tyr Leu Ser Leu His Thr Ser Asp Trp Val Ser Ser Cys Arg Leu
 290 295 300
 Ala His Ser Val Thr Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His Thr Glu Leu Pro
 305 310 315 320

Arg Gly Asp His Tyr Lys Pro Ala Ile Ser His Arg Asp Leu Asn Ser
 325 330 335
 Arg Asn Val Leu Val Lys Asn Asp Gly Thr Cys Val Ile Ser Asp Phe
 340 345 350
 Gly Leu Ser Met Arg Leu Thr Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Gly Glu
 355 360 365
 Glu Asp Asn Ala Ala Ile Ser Glu Val Gly Thr Ile Arg Tyr Met Ala
 370 375 380

Pro Glu Val Leu Glu Gly Ala Val Asn Leu Arg Asp Cys Glu Ser Ala
 385 390 395 400
 Leu Lys Gln Val Asp Met Tyr Ala Leu Gly Leu Ile Tyr Trp Glu Ile
 405 410 415
 Phe Met Arg Cys Thr Asp Leu Phe Pro Gly Glu Ser Val Pro Glu Tyr
 420 425 430
 Gln Met Ala Phe Gln Thr Glu Val Gly Asn His Pro Thr Phe Glu Asp
 435 440 445

Met Gln Val Leu Val Ser Arg Glu Lys Gln Arg Pro Lys Phe Pro Glu
 450 455 460
 Ala Trp Lys Glu Asn Ser Leu Ala Val Arg Ser Leu Lys Glu Thr Ile

465 470 475 480
 Glu Asp Cys Trp Asp Gln Asp Ala Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys
 485 490 495
 Ala Glu Glu Arg Met Ala Glu Leu Met Met Ile Trp Glu Arg Asn Lys
 500 505 510

Ser Val Ser Pro Thr Val Asn Pro Met Ser Thr Ala Met Gln Asn Glu
 515 520 525

Arg Arg

530

<210> 150

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln

1 5 10 15

Asp Leu Gly Ile Gly Glu Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile

20 25 30

Leu Cys Ser Lys Gly Ser Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Leu Val Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp

50 55 60

Pro Gln Glu Cys His Tyr Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro

65 70 75 80

Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu

85 90 95

Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro

100 105 110

Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn Arg Asp Glu Thr

115 120

<210> 151

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln

1 5 10 15

Asp Leu Gly Ile Gly Glu Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile

20 25 30

Leu Cys Ser Lys Gly Ser Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Leu Val Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp

50 55 60

Pro Gln Glu Cys His Tyr Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro

65 70 75 80

Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu

85 90 95

Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro

100 105 110

Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn Arg Asp Glu Thr

115 120

<210> 152

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 152

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser Thr Cys
 50 55 60
 Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val Lys Gln
 65 70 75 80
 Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr Glu Glu
 85 90 95
 Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg
 100 105 110
 Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn
 115 120 125
 Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn
 130 135 140
 Arg Asp Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 245 250 255
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr
 275 280 285
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

290 295 300
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

340 345 350
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 153

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 153

Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln
 1 5 10 15

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

Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu
 85 90 95
 Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro
 100 105 110

Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn Arg Asp Glu Thr Gly Gly Gly Thr
 115 120 125
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 130 135 140

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 165 170 175
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 180 185 190
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 195 200 205

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 210 215 220
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 245 250 255
 Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 260 265 270

 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 275 280 285
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys
 290 295 300
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 325 330 335

 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350
 <210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 156

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser Thr Cys

50 55 60

Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val Lys Gln

65 70 75 80

Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr Glu Glu

85 90 95

Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg

100 105 110

Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn

115 120 125

Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn

130 135 140

Arg Asp Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
180 185 190
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285
Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
305 310 315 320
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
325 330 335
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375
<210> 157
<211> 352
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 157

Ser Gln Asn Gln Glu Arg Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln

1 5 10 15

Asp Leu Gly Ile Gly Glu Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile

20 25 30

Leu Cys Ser Lys Gly Ser Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Leu Val Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp

50 55 60

Pro Gln Glu Cys His Tyr Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Thr Pro Pro

65 70 75 80

Ser Ile Gln Asn Gly Thr Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu

85 90 95

Cys Asn Val Asn Phe Thr Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro

100 105 110

Leu Ser Pro Pro His Ser Phe Asn Arg Asp Glu Thr Gly Gly Gly Thr

115 120 125

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

130 135 140

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

145 150 155 160

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

165 170 175

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

180 185 190

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

195 200 205

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

210 215 220

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 225 230 235 240
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 245 250 255
 Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
 260 265 270

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 275 280 285
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 290 295 300
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 305 310 315 320
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 325 330 335

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345 350

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
 1 5 10 15
 Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
 20 25 30

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn

35	40	45	
Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr			
50	55	60	
Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp			
65	70	75	80
Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys			
85	90	95	
Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val			
100	105	110	
Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp			
115	120	125	
Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro			
130	135	140	
Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met			
145	150	155	160
Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu			
165	170	175	
Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln Val			
180	185	190	
Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu Gly Val Ala Ile Ser Val Ile			
195	200	205	
Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser			
210	215	220	
Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His			
225	230	235	240
Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys			
245	250	255	
Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp			
260	265	270	
Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu			
275	280	285	

Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe
 290 295 300
 Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser
 305 310 315 320
 Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu
 325 330 335
 Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
 340 345 350

 His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
 355 360 365
 Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
 370 375 380
 His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile
 385 390 395 400
 Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
 405 410 415

 Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
 420 425 430
 Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
 435 440 445
 Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
 450 455 460
 Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
 465 470 475 480

 Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
 485 490 495
 Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
 500 505 510
 Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
 515 520 525
 Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu

530 535 540
 Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
 545 550 555 560
 Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser
 565 570 575
 Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
 580 585 590
 <210> 161
 <211> 567
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 161
 Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

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

 65 70 75 80
 Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
 85 90 95
 Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
 100 105 110
 Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
 115 120 125
 Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn

 130 135 140
 Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu

145 150 155 160
 Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
 165 170 175
 Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
 180 185 190
 Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys

 195 200 205
 Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
 210 215 220
 Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
 245 250 255
 Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu

 260 265 270
 Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
 275 280 285
 Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
 290 295 300
 Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
 305 310 315 320
 Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr

 325 330 335
 Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
 340 345 350
 Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
 355 360 365
 Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
 370 375 380
 Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu

 385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
405 410 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
420 425 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
435 440 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
450 455 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
465 470 475 480

His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
485 490 495

Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510

Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
515 520 525

Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
530 535 540

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560

Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 162

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val

1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn

35 40 45
 Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
 50 55 60
 Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His

 65 70 75 80
 Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
 85 90 95
 Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
 100 105 110
 Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
 115 120 125
 Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln

 130 135 140
 <210> 163
 <211> 169
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln
 1 5 10 15
 Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu
 20 25 30
 Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
 35 40 45

 Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
 50 55 60
 Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
 65 70 75 80
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
 85 90 95
 Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His

100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu

115 120 125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp

130 135 140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn

145 150 155 160

Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln

165

<210> 164

<211> 390

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 164

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys

20 25 30

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu

65 70 75 80

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn

85 90 95

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp

100 105 110

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys

115	120	125	
Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu			
130	135	140	
Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro			
145	150	155	160
Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
165	170	175	
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
180	185	190	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
195	200	205	
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
210	215	220	
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
225	230	235	240
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
245	250	255	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
260	265	270	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
275	280	285	
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn			
290	295	300	
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
305	310	315	320
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
325	330	335	
Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
340	345	350	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
355	360	365	

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
370 375 380

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
385 390

<210> 165

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 165

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr
130 135 140

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

165 170 175
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 180 185 190
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 195 200 205
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

210 215 220
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 225 230 235 240
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 245 250 255
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 260 265 270
 Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

275 280 285
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 290 295 300
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp
 305 310 315 320
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 325 330 335
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

340 345 350
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 355 360 365

<210> 166

<211> 415

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 166

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15
Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys
20 25 30
Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser
35 40 45
Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile
50 55 60
Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
65 70 75 80
Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
85 90 95
Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
100 105 110
Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
115 120 125
His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
130 135 140
Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
145 150 155 160
Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
165 170 175
Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His
180 185 190
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
195 200 205
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
210 215 220
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
225 230 235 240
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

245 250 255
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 260 265 270
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

275 280 285
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 290 295 300
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 305 310 315 320
 Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 325 330 335
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

340 345 350
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser
 355 360 365
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 370 375 380
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 385 390 395 400
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405 410 415

<210> 167

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 167

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

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val

35

40

45

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

50

55

60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys

65

70

75

80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu

85

90

95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His

100

105

110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu

115

120

125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp

130

135

140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn

145

150

155

160

Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

165

170

175

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

180

185

190

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

195

200

205

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

210

215

220

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

225

230

235

240

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

245

250

255

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

260

265

270

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

275 280 285
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys

290 295 300
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
305 310 315 320
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
325 330 335
Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
340 345 350
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

355 360 365
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
370 375 380
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

385 390

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 172

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys

20 25 30

Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu

65 70 75 80

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn

85 90 95

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp

100 105 110

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys

115 120 125

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu

130 135 140

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro

145 150 155 160

Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

165 170 175

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

180 185 190

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

225 230 235 240
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 245 250 255

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 260 265 270
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 275 280 285
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 290 295 300
 Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 305 310 315 320

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 325 330 335
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 340 345 350
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 355 360 365
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 370 375 380

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 385 390

<210> 173

<211> 366

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 173

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

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn

35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala

50 55 60

Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His

65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser

85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe

100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser

115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr

130 135 140

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

260 265 270

Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

275 280 285
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

290 295 300
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
305 310 315 320
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
325 330 335
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
340 345 350
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360 365
<210> 174
<211> 415
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 174
Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15
Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys
20 25 30
Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser

35 40 45
Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile
50 55 60
Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
65 70 75 80
Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
85 90 95
Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val

100	105	110	
Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys			
115	120	125	
His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala			
130	135	140	
Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe			
145	150	155	160
Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe			
165	170	175	
Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His			
180	185	190	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
195	200	205	
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
210	215	220	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
225	230	235	240
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
245	250	255	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
260	265	270	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
275	280	285	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
290	295	300	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
305	310	315	320
Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu			
325	330	335	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
340	345	350	

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

355 360 365

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

370 375 380

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

385 390 395 400

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

405 410 415

<210> 175

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 175

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln

1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu

20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val

35 40 45

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

50 55 60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys

65 70 75 80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu

85 90 95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His

100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu

115 120 125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
 130 135 140
 Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
 145 150 155 160
 Pro Asp Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 165 170 175
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 180 185 190
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 195 200 205
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 210 215 220
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 225 230 235 240
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 245 250 255
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 260 265 270
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 275 280 285
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys
 290 295 300
 Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 305 310 315 320
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 325 330 335
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 340 345 350
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 355 360 365
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

370 375 380
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 385 390
 <210> 176
 <400> 176
 000
 <210> 177
 <400> 177
 000
 <210> 178
 <400> 178
 000
 <210> 179
 <400> 179
 000
 <210> 180
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 Met Leu Gly Ser Leu Gly Leu Trp Ala Leu Leu Pro Thr Ala Val Glu
 1 5 10 15
 Ala Pro Pro Asn Arg Arg Thr Cys Val Phe Phe Glu Ala Pro Gly Val
 20 25 30
 Arg Gly Ser Thr Lys Thr Leu Gly Glu Leu Leu Asp Thr Gly Thr Glu
 35 40 45
 Leu Pro Arg Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Ser Arg Cys Cys Phe Gly Ile
 50 55 60
 Trp Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg
 65 70 75 80
 Asp Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro
 85 90 95
 Arg Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly

100	105	110	
Thr Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser			
115	120	125	
Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gln Gly Pro Gln Ala Ala Pro Gly Glu Ser			
130	135	140	
Ile Trp Met Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu			
145	150	155	160
Leu Leu Gly Ser Ile Ile Leu Ala Leu Leu Gln Arg Lys Asn Tyr Arg			
165	170	175	
Val Arg Gly Glu Pro Val Pro Glu Pro Arg Pro Asp Ser Gly Arg Asp			
180	185	190	
Trp Ser Val Glu Leu Gln Glu Leu Pro Glu Leu Cys Phe Ser Gln Val			
195	200	205	
Ile Arg Glu Gly Gly His Ala Val Val Trp Ala Gly Gln Leu Gln Gly			
210	215	220	
Lys Leu Val Ala Ile Lys Ala Phe Pro Pro Arg Ser Val Ala Gln Phe			
225	230	235	240
Gln Ala Glu Arg Ala Leu Tyr Glu Leu Pro Gly Leu Gln His Asp His			
245	250	255	
Ile Val Arg Phe Ile Thr Ala Ser Arg Gly Gly Pro Gly Arg Leu Leu			
260	265	270	
Ser Gly Pro Leu Leu Val Leu Glu Leu His Pro Lys Gly Ser Leu Cys			
275	280	285	
His Tyr Leu Thr Gln Tyr Thr Ser Asp Trp Gly Ser Ser Leu Arg Met			
290	295	300	
Ala Leu Ser Leu Ala Gln Gly Leu Ala Phe Leu His Glu Glu Arg Trp			
305	310	315	320
Gln Asn Gly Gln Tyr Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Ser Ser			
325	330	335	
Gln Asn Val Leu Ile Arg Glu Asp Gly Ser Cys Ala Ile Gly Asp Leu			
340	345	350	

Gly Leu Ala Leu Val Leu Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ala Trp Thr
355 360 365
Pro Thr Gln Pro Gln Gly Pro Ala Ala Ile Met Glu Ala Gly Thr Gln
370 375 380
Arg Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu Asp Lys Thr Leu Asp Leu Gln Asp
385 390 395 400
Trp Gly Met Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Ala Leu Leu
405 410 415
Leu Trp Glu Ile Leu Ser Arg Cys Pro Asp Leu Arg Pro Asp Ser Ser
420 425 430
Pro Pro Pro Phe Gln Leu Ala Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asn Thr Pro
435 440 445
Thr Ser Asp Glu Leu Trp Ala Leu Ala Val Gln Glu Arg Arg Arg Pro
450 455 460
Tyr Ile Pro Ser Thr Trp Arg Cys Phe Ala Thr Asp Pro Asp Gly Leu
465 470 475 480
Arg Glu Leu Leu Glu Asp Cys Trp Asp Ala Asp Pro Glu Ala Arg Leu
485 490 495
Thr Ala Glu Cys Val Gln Gln Arg Leu Ala Ala Leu Ala His Pro Gln
500 505 510
Glu Ser His Pro Phe Pro Glu Ser Cys Pro Arg Gly Cys Pro Pro Leu
515 520 525
Cys Pro Glu Asp Cys Thr Ser Ile Pro Ala Pro Thr Ile Leu Pro Cys
530 535 540
Arg Pro Gln Arg Ser Ala Cys His Phe Ser Val Gln Gln Gly Pro Cys
545 550 555 560
Ser Arg Asn Pro Gln Pro Ala Cys Thr Leu Ser Pro Val
565 570

<210> 181

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Met Leu Gly Ser Leu Gly Leu Trp Ala Leu Leu Pro Thr Ala Val Glu

1 5 10 15

Ala Pro Pro Asn Arg Arg Thr Cys Val Phe Phe Glu Ala Pro Gly Val

20 25 30

Arg Gly Ser Thr Lys Thr Leu Gly Glu Leu Leu Asp Thr Gly Thr Glu

35 40 45

Leu Pro Arg Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Ser Arg Cys Cys Phe Gly Ile

50 55 60

Trp Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg

65 70 75 80

Asp Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro

85 90 95

Arg Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly

100 105 110

Thr Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser

115 120 125

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gln Gly Pro Gln Ala Ala Pro Gly Glu Ser

130 135 140

Ile Trp Met Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Phe Leu Leu Leu Leu

145 150 155 160

Leu Leu Gly Ser Ile Ile Leu Ala Leu Leu Gln Arg Lys Asn Tyr Arg

165 170 175

Val Arg Gly Glu Pro Val Pro Glu Pro Arg Pro Asp Ser Gly Arg Asp

180 185 190

Trp Ser Val Glu Leu Gln Glu Leu Pro Glu Leu Cys Phe Ser Gln Val

195 200 205

Ile Arg Glu Gly Gly His Ala Val Val Trp Ala Gly Gln Leu Gln Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Leu Tyr Glu Leu Pro Gly Leu Gln His Asp His
245 250 255

Ile Val Arg Phe Ile Thr Ala Ser Arg Gly Gly Pro Gly Arg Leu Leu
260 265 270

Ser Gly Pro Leu Leu Val Leu Glu Leu His Pro Lys Gly Ser Leu Cys
275 280 285

His Tyr Leu Thr Gln Tyr Thr Ser Asp Trp Gly Ser Ser Leu Arg Met
290 295 300

Ala Leu Ser Leu Ala Gln Gly Leu Ala Phe Leu His Glu Glu Arg Trp
305 310 315 320

Gln Asn Gly Gln Tyr Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Ser Ser
325 330 335

Gln Asn Val Leu Ile Arg Glu Asp Gly Ser Cys Ala Ile Gly Asp Leu
340 345 350

Gly Leu Ala Leu Val Leu Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ala Trp Thr
355 360 365

Pro Thr Gln Pro Gln Gly Pro Ala Ala Ile Met Glu Ala Gly Thr Gln
370 375 380

Arg Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu Asp Lys Thr Leu Asp Leu Gln Asp
385 390 395 400

Trp Gly Met Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Ala Leu Leu
405 410 415

Leu Trp Glu Ile Leu Ser Arg Cys Pro Asp Leu Arg Pro Ala Val His
420 425 430

His Pro Ser Asn Trp Pro Met Arg Gln Asn Trp Ala Ile Pro Leu Pro
435 440 445

Leu Met Ser Tyr Gly Pro Trp Gln Cys Arg Arg Gly Gly Val Pro Thr
450 455 460

Ser His Pro Pro Gly Ala Ala Leu Pro Gln Thr Leu Met Gly
465 470 475

<210> 182

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Met Leu Gly Ser Leu Gly Leu Trp Ala Leu Leu Pro Thr Ala Val Glu

1 5 10 15

Ala Pro Pro Asn Arg Arg Thr Cys Val Phe Phe Glu Ala Pro Gly Val

20 25 30

Arg Gly Ser Thr Lys Thr Leu Gly Glu Leu Leu Asp Thr Gly Thr Glu

35 40 45

Leu Pro Arg Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Ser Arg Cys Cys Phe Gly Ile

50 55 60

Trp Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg

65 70 75 80

Asp Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro

85 90 95

Arg Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly

100 105 110

Thr Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser

115 120 125

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gln Gly Pro Gln Ala Ala Pro Gly Glu Ser

130 135 140

Ile Trp Met Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Phe Leu Leu Leu Leu

145 150 155 160

Leu Leu Gly Ser Ile Ile Leu Ala Leu Leu Gln Arg Lys Asn Tyr Arg

165 170 175

Val Arg Gly Glu Pro Val Pro Glu Pro Arg Pro Asp Ser Gly Arg Asp

180 185 190

Trp Ser Val Glu Leu Gln Glu Leu Pro Glu Leu Cys Phe Ser Gln Val

195 200 205

Ile Arg Glu Gly Gly His Ala Val Val Trp Ala Gly Gln Leu Gln Gly

210 215 220

Lys Leu Val Ala Ile Lys Ala Phe Pro Pro Arg Ser Val Ala Gln Phe
225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Leu Tyr Glu Leu Pro Gly Leu Gln His Asp His
245 250 255

Ile Val Arg Phe Ile Thr Ala Ser Arg Gly Gly Pro Gly Arg Leu Leu
260 265 270

Ser Gly Pro Leu Leu Val Leu Glu Leu His Pro Lys Gly Ser Leu Cys
275 280 285

His Tyr Leu Thr Gln Tyr Thr Ser Asp Trp Gly Ser Ser Leu Arg Met
290 295 300

Ala Leu Ser Leu Ala Gln Gly Leu Ala Phe Leu His Glu Glu Arg Trp
305 310 315 320

Gln Asn Gly Gln Tyr Lys Pro Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Ser Ser
325 330 335

Gln Asn Val Leu Ile Arg Glu Asp Gly Ser Cys Ala Ile Gly Asp Leu
340 345 350

Gly Leu Ala Leu Val Leu Pro Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ala Trp Thr
355 360 365

Pro Thr Gln Pro Gln Gly Pro Ala Ala Ile Met Glu Asp Pro Asp Gly
370 375 380

Leu Arg Glu Leu Leu Glu Asp Cys Trp Asp Ala Asp Pro Glu Ala Arg
385 390 395 400

Leu Thr Ala Glu Cys Val Gln Gln Arg Leu Ala Ala Leu Ala His Pro
405 410 415

Gln Glu Ser His Pro Phe Pro Glu Ser Cys Pro Arg Gly Cys Pro Pro
420 425 430

Leu Cys Pro Glu Asp Cys Thr Ser Ile Pro Ala Pro Thr Ile Leu Pro
435 440 445

Cys Arg Pro Gln Arg Ser Ala Cys His Phe Ser Val Gln Gln Gly Pro
450 455 460

Cys Ser Arg Asn Pro Gln Pro Ala Cys Thr Leu Ser Pro Val

465	470	475
<210> 183		
<211> 132		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 183		
Pro Pro Asn Arg Arg Thr Cys Val Phe Phe Glu Ala Pro Gly Val Arg		

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

65					70					75					80				
Ala	His	Pro	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Leu	Phe	Thr	Cys	Ser	Cys	Gly	Thr				
				85				90				95							
Asp	Phe	Cys	Asn	Ala	Asn	Tyr	Ser	His	Leu	Pro	Pro	Pro	Gly	Ser	Pro				
				100				105				110							
Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Gln	Gly	Pro	Gln	Ala	Ala	Pro	Gly	Glu	Ser	Ile				
				115				120				125							
Trp	Met	Ala	Leu																
130																			

<210> 184

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Pro	Pro	Asn	Arg	Arg	Thr	Cys	Val	Phe	Phe	Glu	Ala	Pro	Gly	Val	Arg
1				5					10					15	
Gly	Ser	Thr	Lys	Thr	Leu	Gly	Glu	Leu	Leu	Asp	Thr	Gly	Thr	Glu	Leu

20 25 30
Pro Arg Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Ser Arg Cys Cys Phe Gly Ile Trp
35 40 45
Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg Asp

50 55 60
Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro Arg
65 70 75 80
Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly Thr
85 90 95
Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser Pro
100 105 110
Gly Thr Pro Gly Ser Gln Gly Pro Gln Ala Ala Pro Gly Glu Ser Ile

115 120 125
Trp Met Ala Leu

130
<210> 185
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 185

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

Asn Leu Thr Gln Asp Arg Ala Gln Val Glu Met Gln Gly Cys Arg Asp
50 55 60
Ser Asp Glu Pro Gly Cys Glu Ser Leu His Cys Asp Pro Ser Pro Arg
65 70 75 80
Ala His Pro Ser Pro Gly Ser Thr Leu Phe Thr Cys Ser Cys Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Cys Asn Ala Asn Tyr Ser His Leu Pro Pro Pro Gly Ser Pro
 100 105 110

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

Trp Met Ala Leu
 130

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<211> 567

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val

20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro

35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln

50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro

65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr

85 90 95

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile

100 105 110

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys

115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn

130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu

145 150 155 160

Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu

165 170 175

Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn

180 185 190

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys

195 200 205

Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg

210 215 220

Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu

225 230 235 240

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
 245 250 255
 Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
 260 265 270
 Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
 275 280 285
 Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
 290 295 300
 Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
 305 310 315 320
 Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
 325 330 335
 Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
 340 345 350
 Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
 355 360 365
 Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
 370 375 380
 Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
 385 390 395 400
 Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
 405 410 415
 Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
 420 425 430
 Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
 435 440 445
 Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
 450 455 460
 Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
 465 470 475 480
 His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly

485 490 495
Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510
Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg

515 520 525
Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
530 535 540
Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560
Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 195

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val

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

65 70 75 80
Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
85 90 95
Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
100 105 110
Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln

130	135	140	
<210> 196			
<211> 1701			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 196			
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc			60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac			120
aacaacgggt cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatttt gtgatgtgag attttccacc			180
tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca			240
caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt			300
tgccatgacc ccaagctccc ctacatgac ttatttctgg aagatgctgc ttctccaaag			360
tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct			420
gatgagtgtc atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tctgacttg			480
ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata			540
tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gttaacgggc agcagaagct gaggttcaacc			600
tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gaggttcagc agcactgtgc catcatcctg			660
gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag			720
ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggt gggaaaggtc gctttgctga ggtctataag			780
gccaagctga agcagaacac ttcagagcag ttgagacag tggcagtcaa gatctttccc			840
tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag			900
catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaacaa			960
tactggctga tcaccgcctt ccacgccaaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat			1020
gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgccggggg gattgtcac			1080
ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca caggacctc			1140
aagagctcca atactctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt			1200
tccttgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcagggtgga			1260
actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag			1320
tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc			1380
tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag			1440

cacccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggcg accagaaatt 1500
cccagcttct ggctcaacca ccagggcac cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560

tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtgtg tggcagaacg cttcagtgc 1620
ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
ggctccctaa acactaccaa a 1701

<210> 197

<211> 432

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

acgatccac cgcacgttca gaagtcggtt aataacgaca tgatagtcac tgacaacaac 60
gggtgcagtca agtttcacac actgtgtaaa ttttgtgatg tgagattttc cacctgtgac 120
aaccagaaat cctgcatgag caactgcagc atcacctcca tctgtgagaa gccacaggaa 180

gtctgtgtgg ctgtatggag aaagaatgac gagaacataa cactagagac agtttgccat 240
gacccaagc tcccctacca tgactttatt ctggaagatg ctgcttctcc aaagtgcatt 300
atgaaggaaa aaaaaagcc tggtagagact ttcttcatgt gttcctgtag ctctgatgag 360
tgcaatgaca acatcatctt ctgagaagaa tataacacca gcaatcctga cttgttgcta 420
gtcatatttc aa 432

<210> 198

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

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

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp

65 70 75 80

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys

85 90 95

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val

100 105 110

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp

115 120 125

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro

130 135 140

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met

145 150 155 160

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu

165 170 175

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln Val

180 185 190

Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu Gly Val Ala Ile Ser Val Ile

195 200 205

Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser

210 215 220

Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His

225 230 235 240

Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys

245 250 255

Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp

260 265 270

Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu

275 280 285

Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe

290 295 300

Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser

305 310 315 320
 Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu

 325 330 335
 Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
 340 345 350
 His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
 355 360 365
 Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
 370 375 380
 His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile

 385 390 395 400
 Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
 405 410 415
 Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
 420 425 430
 Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
 435 440 445
 Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val

 450 455 460
 Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
 465 470 475 480
 Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
 485 490 495
 Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
 500 505 510
 Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe

 515 520 525
 Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
 530 535 540
 Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
 545 550 555 560

Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser

565 570 575

Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys

580 585 590

<210> 199

<211> 169

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln

1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu

20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val

35 40 45

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

50 55 60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys

65 70 75 80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu

85 90 95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His

100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu

115 120 125

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp

130 135 140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn

145 150 155 160

Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln

165

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<211> 1776

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc	60
gccagcacga tcccaccgca cggtcagaag tcggatgtgg aaatggaggc ccagaaagat	120
gaaatcatct gccccagctg taataggact gcccatccac tgagacatat taataacgac	180
atgatagtca ctgacaacaa cggcgcagtc aagtttccac aactgtgtaa attttgtgat	240
gtgagatfff ccacctgtga caaccagaaa tcttgcata gcaactgcag catcacctcc	300
atctgtgaga agccacagga agtctgtgtg gctgtatgga gaaagaatga cgagaacata	360
acactagaga cagtttgcca tgaccccaag ctcccctacc atgactttat tctggaagat	420
gctgcttctc caaagtgcac tatgaaggaa aaaaaaagc ctggtgagac tttcttcacg	480
tgttcctgta gctctgatga gtgcaatgac aacatcatct tctcagaaga atataacacc	540
agcaatcctg acttggtgct agtcatatff caagtgcag gcatcagcct cctgccacca	600
ctgggagttg ccatatctgt catcatcatc ttctactgct accgcgttaa ccggcagcag	660
aagctgagtt caacctggga aaccggcaag acgcggaagc tcatggagtt cagcgagcac	720
tgtgccatca tcttggaga tgaccgctct gacatcagct ccacgtgtgc caacaacatc	780
aaccacaaca cagagctgct gccattgag ctggacaccc tgggtgggaa aggtcgtttt	840
gctgaggctc ataaggccaa gctgaagcag aacacttcag agcagtttga gacagtggca	900
gtcaagatct ttcctatga ggagtatgcc tcttggaga cagagaagga catcttctca	960
gacatcaatc tgaagcatga gaacatactc cagttcctga cggctgagga gcggaagacg	1020
gagttgggga aacaatactg gctgatcacc gccttccacg ccaagggcaa cctacaggag	1080
tacctgacgc ggcatgtcat cagctgggag gacctgcga agctgggcag ctccctcgcc	1140
cgggggattg ctcacctcca cagtgatcac actccatgtg ggaggcccaa gatgcccatc	1200
gtgcacaggg acctcaagag ctccaatatc ctctgaaga acgacctaac ctgctgcctg	1260

tgtgactttg ggctttccct gcgtctggac cctactctgt ctgtggatga cctggctaac 1320
 agtgggcagg tgggaactgc aagatacatg gctccagaag tcctagaatc caggatgaat 1380
 ttggagaatg ttgagtcctt caagcagacc gatgtctact ccatggctct ggtgctctgg 1440
 gaaatgacat ctgcctgtaa tgcagtggga gaagtaaaag attatgagcc tccatttgg 1500
 tccaaggtgc gggagcaccc ctgtgtcgaa agcatgaagg acaacgtgtt gagagatcga 1560
 gggcgaccag aaattcccag cttctggctc aaccaccagg gcatccagat ggtgtgtgag 1620

acgttgactg agtgctggga ccacgaccca gaggcccgctc tcacagccca gtgtgtggca 1680
 gaacgcttca gtgagctgga gcatctggac aggtctctcg ggaggagctg ctggaggag 1740
 aagattcctg aagacggctc cctaaacact accaaa 1776

<210> 203

<211> 507

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

acgatccac cgcacgttca gaagtcggat gtggaaatgg aggccagaa agatgaaatc 60
 atctgcccc gctgtaatag gactgcccac cactgagac atattaataa cgacatgata 120
 gtactgaca acaacgggtgc agtcaagttt ccacaactgt gtaaattttg tgatgtgaga 180

ttttccacct gtgacaacca gaaatcctgc atgagcaact gcagcatcac ctccatctgt 240
 gagaagccac aggaagtctg tgtggctgta tggagaaaga atgacgagaa cataacacta 300
 gagacagttt gccatgaccc caagctcccc taccatgact ttattctgga agatgtctgt 360
 tctccaaagt gcattatgaa ggaaaaaaaa aagcctgggtg agactttctt catgtgttcc 420
 tgtagctctg atgagtgcaa tgacaacatc atcttctcag aagaatataa caccagcaat 480
 cctgacttgt tgctagtcac atttcaa 507

<210> 204

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 204

Gly Arg Cys Lys Ile Arg His Ile Gly Ser Asn Asn Arg Leu Gln Arg

1 5 10 15

Ser Thr Cys Gln Asn Thr Gly Trp Glu Ser Ala His Val Met Lys Thr

20

25

30

Pro Gly Phe Arg

35

<210> 205

<211> 3114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

atgacttcct cgctgcagcg gccctggcgg gtgccctggc taccatggac catcctgctg 60

gtcagcactg cgctgcttc gcagaatcaa gaacggctat gtgcgtttaa agatccgtat 120

cagcaagacc ttgggatagg tgagagtaga atctctcatg aaaatgggac aatattatgc 180

tcgaaaggta gcacctgcta tggcctttgg gagaaatcaa aaggggacat aaatcttgta 240

aaacaaggat gttggtctca cattggagat cccaagagt gtcactatga agaattgtga 300

gtaactacca ctctccctc aattcagaat ggaacatacc gtttctgctg ttgtagcaca 360

gatttatgta atgtcaactt tactgagaat ttccacctc ctgacacaac accactcagt 420

ccacctcatt catttaaccg agatgagaca ataactattg ctttggcatc agtctctgta 480

ttagctgttt tgatagtgc cttatgcttt ggatacagaa tgttgacagg agaccgtaaa 540

caaggctctc acagtatgaa catgatggag gcagcagcat ccgaaccctc tcttgatcta 600

gataatctga aactgttga gctgattggc cgaggtcgat atggagcagt atataaaggc 660

tccttggatg agcgtccagt tgctgtaaaa gtgttttctt ttgcaaaccg tcagaatctt 720

atcaacgaaa agaacttta cagagtgcct ttgatggaac atgacaacat tgcccgtttt 780

atagtggag atgagagagt cactgcagat ggacgcatgg aatatttgct tgtgatggag 840

tactatccca atggatcttt atgcaagtat ttaagtctcc acacaagtga ctgggtaagc 900

tcttgccgtc ttgctcatte tgttactaga ggactggctt atcttcacac agaattacca 960

cgaggagatc attataaacc tgcaatttcc catcgagatt taaacagcag aaatgtccta 1020

gtgaaaaatg atggaacctg tgttattagt gactttggac tgtccatgag gctgactgga 1080

aatagactgg tgcgcccagg ggaggaagat aatgcagcca taagcgaggt tggcactatc 1140

agatatatgg caccagaagt gctagaagga gctgtgaact tgagggactg tgaatcagct 1200

ttgaaacaag tagacatgta tgctcttga ctaatctatt gggagatatt tatgagatgt 1260

acagacctct tcccagggga atccgtacca gattaccaga tggcttttca gacagaggtt 1320

ggaaaccatc ccacttttga ggatatgcag gttctcgtgt ctagggaaaa acagagaccc 1380
 aagttcccag aagcctggaa agaaaaatgc ctggcagtga ggtcactcaa ggagacaatc 1440
 gaagactgtt gggaccagga tgcagaggct cggcttactg cacagtgtgc tgaggaaagg 1500
 atggctgaac ttatgatgat ttgggaaaga aacaaatctg tgagcccaac agtcaatcca 1560
 atgtctactg ctatgcagaa tgaacgcaac ctgtcacata ataggcgtgt gccaaaaatt 1620
 ggtccttatt cagattattc ttctctctca tacattgaag actctatcca tcatactgac 1680
 agcatcgtga agaataattc ctctgagcat tctatgtcca gcacaccttt gactataggg 1740

 gaaaaaaacc gaaattcaat taactatgaa cgacagcaag cacaagctcg aatccccagc 1800
 cctgaaacaa gtgtcaccag cctctccacc aacacaacaa ccacaaacac cacaggactc 1860
 acgccaagta ctggcatgac tactatatct gagatgccat acccagatga aacaaatctg 1920
 cataccacaa atgttgaca gtcaattggg ccaaccctg tctgcttaca gctgacagaa 1980
 gaagacttgg aaaccaacaa gctagacca aaagaagttg ataagaacct caaggaaagc 2040
 tctgatgaga atctcatgga gcactctctt aaacagttca gtggcccaga cccactgagc 2100
 agtactagtt ctagcttgc tttaccactc ataaaacttg cagtagaagc aactggacag 2160

 caggacttca cacagactgc aaatggccaa gcatgtttga ttctgatgt tctgcctact 2220
 cagatctatc ctctcccaa gcagcagaac ctctccaaga gacctactag ttgaccttg 2280
 aacaccaaaa attcaacaaa agagccccgg ctaaaatttg gcagcaagca caaatcaaac 2340
 ttgaacaag tcgaaactgg agttgccaag atgaatacaa tcaatgcagc agaacctcat 2400
 gtggtgacag tcacatgaa tgggtgtgca ggtagaaacc acagtgttaa ctcccatgct 2460
 gccacaacc aatatgccaa tgggacagta ctatctggcc aaacaacaa catagtgaca 2520
 catagggccc aagaaatgtt gcagaatcag tttattggtg aggacaccg gctgaatatt 2580

 aattccagtc ctgatgagca tgagccttta ctgagacgag agcaacaagc tggccatgat 2640
 gaagggtgtc tggatcgtct tgtggacagg agggaacggc cactagaagg tggccgaact 2700
 aattccaata acaacaacag caatccatgt tcagaacaag atgttcttgc acagggtgtt 2760
 ccaagcacag cagcagatcc tgggcatca aagcccagaa gagcacagag gcctaattct 2820
 ctggatcttt cagccacaaa tgtcctggat ggacagcagta tacagatagg tgagtcaaca 2880
 caagatggca aatcaggatc aggtgaaaag atcaagaaac gtgtgaaaac tccctattct 2940
 cttaacgggt ggcgcccctc cacctgggtc atctccactg aatcgctgga ctgtgaagtc 3000

 aacaataatg gcagtaacag ggcagttcat tccaaatcca gcactgctgt ttaccttgca 3060
 gaaggaggca ctgctacaac catggtgtct aaagatatag gaatgaactg tctg 3114

<210> 206

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

tcgcagaatc aagaacggct atgtgcgttt aaagatccgt atcagcaaga ccttgggata	60
ggtagagagta gaatctctca tgaaaatggg acaatatattat gctcgaaagg tagcacctgc	120
tatggcctttt gggagaaatc aaaaggggac ataaatcttg taaaacaagg atgttggctct	180
cacattggag atccccaaga gtgtcactat gaagaatgtg tagtaactac cactcctccc	240
tcaattcaga atggaacata ccgtttctgc tgtttagca cagatttatg taatgtcaac	300
tttactgaga attttcacc tcctgacaca acaccactca gtccacctca ttcatttaac	360
cgagatgaga ca	372

<210> 207

<211> 1590

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

atgacttctt cgctgcagcg gccctggcgg gtgccctggc taccatggac catcctgctg	60
gtcagcactg cggctgcttc gcagaatcaa gaacggctat gtgcgtttta agatccgtat	120
cagcaagacc ttgggatagg tgagagtaga atctctcatg aaaatgggac aatattatgc	180
tcgaaaggta gcacctgcta tggccttttg gagaaatcaa aaggggacat aaatcttgta	240
aaacaaggat gttggcttca cattggagat cccaagagt gtcactatga agaattgtga	300
gtaactacca ctctccctc aattcagaat ggaacatacc gtttctgctg ttgtagcaca	360
gatttatgta atgtcaactt tactgagaat ttccacctc ctgacacaac accactcagt	420
ccacctcatt catttaaccg agatgagaca ataactattg ctttggcatc agtctctgta	480
ttagctgttt tgatagttgc cttatgcttt ggatacagaa tgttgacagg agaccgtaaa	540
caaggctctc acagtatgaa catgatggag gcagcagcat ccgaaccctc tcttgatcta	600
gataatctga aactgttggg gctgattggc cgaggctgat atggagcagt atataaaggc	660
tccttggatg agcgtccagt tgctgtaaaa gtgttttctt ttgcaaaccg tcagaatttt	720
atcaacgaaa agaacttta cagagtgcct ttgatggaac atgacaacat tgcccgtttt	780
atagtggag atgagagagt cactgcagat ggacgcatgg aatatttgct tgtgatggag	840
tactatccca atggatcttt atgcaagtat ttaagtctcc acacaagtga ctgggtaagc	900
tcttgccgtc ttgctcattc tgttactaga ggactggctt atcttcacac agaattacca	960

cgaggagatc attataaacc tgcaatttcc catcgagatt taaacagcag aaatgtccta 1020

gtgaaaaatg atggaacctg tgttattagt gactttggac tgtccatgag gctgactgga 1080

aatagactgg tgcgcccagg ggaggaagat aatgcagcca taagcgaggt tggcactatc 1140

agatatatgg caccagaagt gctagaagga gctgtgaact tgagggactg tgaatcagct 1200

ttgaaacaag tagacatgta tgctcttgga ctaatctatt gggagatatt tatgagatgt 1260

acagacctct tcccagggga atccgtacca gagtaccaga tggcttttca gacagaggtt 1320

ggaaaccatc ccacttttga ggatatgcag gttctcgtgt ctagggaaaa acagagaccc 1380

aagttccag aagcctggaa agaaaaatgc ctggcagtga ggtcactcaa ggagacaatc 1440

gaagactgtt gggaccagga tgcagaggct cggttactg cacagtgtgc tgaggaaagg 1500

atggctgaac ttatgatgat ttgggaaaga aacaaatctg tgagcccaac agtcaatcca 1560

atgtctactg ctatgcagaa tgaacgtagg 1590

<210> 208

<211> 372

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

tgcgagaatc aagaacggct atgtgcgttt aaagatccgt atcagcaaga ccttgggata 60

ggtgagagta gaatctctca tgaaaatggg acaatattat gctcgaaagg tagcacctgc 120

tatggccttt gggagaaatc aaaaggggac ataaatcttg taaaacaagg atgttggtct 180

cacattggag atccccaaga gtgtcactat gaagaatgtg tagtaactac cactcctccc 240

tcaattcaga atggaacata ccgtttctgc tgtttagca cagatttatg taatgtcaac 300

tttactgaga attttccacc tcttgacaca acaccactca gtecacctca ttcatttaac 360

cgagatgaga ca 372

<210> 209

<211> 1719

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

atgctagggt ctttggggct ttgggcatta ctccacag ctgtggaagc acccccaaac 60

aggcgaacct gtgtgttctt tgaggcccct ggagtgcggg gaagcacaaa gacactggga 120

gagctgctag atacaggcac agagctcccc agagctatcc gctgcctcta cagccgctgc 180

tgctttggga tctggaacct gacccaagac cgggcacagg tggaaatgca aggatgccga 240
gacagtgatg agccaggctg tgagtccttc cactgtgacc caagtcctcg agcccacccc 300
agccctggct ccactctctt cacctgtctc tgtggcactg acttctgcaa tgccaattac 360
agccatctgc ctctccagg gagccctggg actcctggct cccagggtcc ccaggctgcc 420
ccaggtagt ccatctggat ggcaactgtg ctgctggggc tgttcctcct cctcctgtg 480
ctgctgggca gcatcatctt ggccctgcta cagcgaaaga actacagagt gcgaggtgag 540

ccagtgccag agccaaggcc agactcaggc agggactgga gtgtggagct gcaggagctg 600
cctgagctgt gtttctccca ggtaatccgg gaaggaggtc atgcagtgtt ttgggccggg 660
cagctgcaag gaaaactggt tgccatcaag gccttccac cgaggtctgt ggctcagttc 720
caagctgaga gagcattgta cgaacttcca ggctacagc acgaccacat tgtccgattt 780
atcactgcca gccggggggg tcttggccgc ctgctctctg ggccctgct ggtactggaa 840
ctgcatccca agggctcctt gtgccactac ttgaccagat acaccagtga ctggggaagt 900
tccctgcgga tggcactgtc cctggcccag ggcttggcat ttctccatga ggagcgtgg 960

cagaatggcc aatataaacc aggtattgcc caccgagatc tgagcagcca gaatgtgctc 1020
attcgggaag atggatcgtg tgccattgga gacctgggcc ttgccttggt gctccctggc 1080
ctcactcagc cccctgcctg gaccctact caaccacaag gccagctgc catcatggaa 1140
gtcggcacc agaggtacat ggcaaccagag ctcttgaca agactctgga cctacaggat 1200
tggggcatgg cctccgacg agctgataat tactctttgg ctctgctcct gtgggagata 1260
ctgagccgct gccagattt gaggcctgac agcagtccac cacccttcca actggcctat 1320
gaggcagaac tgggcaatac ccctacctct gatgagctat gggccttggc agtgcaggag 1380

aggagcgctc cctacatccc atccacctgg cgtgctttg ccacagacc tgatgggctg 1440
agggagctcc tagaagactg ttgggatgca gaccagaag cacggctgac agctgagtgt 1500
gtacagcagc gcctggctgc cttggcccat cctcaagaga gccacccctt tccagagagc 1560
tgtccacgtg gtgcccacc tctctgcca gaagactgta cttcaattcc tgcccctacc 1620
atcctccct gtaggctca gcggagtgc tgccacttca gcgttcagca aggccttgt 1680
tccaggaatc ctacgcctgc ctgtaccctt tctcctgtg 1719

<210> 210

<211> 396

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

ccccaaaca ggccaacctg tgtgttcttt gaggccctg gaggcgggg aagcacaag 60
 acactgggag agctgctaga tacaggcaca gagctccca gagctatccg ctgcctctac 120
 agccgtgct gctttgggat ctggaacctg acccaagacc gggcacaggt ggaaatgcaa 180
 ggatgccgag acagtgaatg gccaggctgt gaggccctcc actgtgaccc aagtccccga 240
 gcccaccca gccctggctc cactctcttc acctgtctct gtggcactga cttctgcaat 300
 gccaatata gccatctgcc tctccaggg agccctggga ctctggctc ccagggtccc 360
 caggctgcc caggtagtc catctggatg gactg 396

<210> 211

<211> 1434

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

atgctagggt ctttggggct ttgggcatta ctccacag ctgtggaagc accccaaac 60
 aggccaacct gtgtgttctt tgaggccct ggagtgcggg gaagcacaac gacctggga 120
 gagctgctag atacaggcac agagctcccc agagctatcc gctgcctcta cagccgtgc 180
 tgctttggga tctggaacct gaccaagac cgggcacagg tggaatgca aggatgccga 240
 gacagtgatg agccaggctg tgagtcctc cactgtgacc caagtcccg agccacccc 300
 agccctggct ccactctctt cacctgtctc tgggactg acttctgca tgccaattac 360

agccatctgc ctctccagg gagccctggg actctggct ccagggtcc ccaggctgcc 420
 ccaggtagt ccactggat ggcaactgtg ctgctggggc tttctctct cctcctgctg 480
 ctgctgggca gcatcatctt ggccctgcta cagcgaaga actacagagt gcgagtgag 540
 ccagtccag agccaaggcc agactcaggc agggactgga gtgtggagct gcaggagctg 600
 cctgagctgt gtttctccca ggtaatccgg gaaggagtc atgcagtgtg ttggccggg 660
 cagctgcaag gaaaactggt tgccatcaag gccttccac cgaggtctgt ggctcagttc 720
 caagctgaga gagcattgta cgaacttcca ggctacagc acgaccacat tgtccgattt 780

atcactgcca gccggggggg tctggccgc ctgctctctg ggccctgct ggtactggaa 840
 ctgcatccca agggctccct gtgccactac ttgaccagt acaccagtga ctggggaagt 900
 tccctgcgga tggcactgtc cctggcccag ggctggcat ttctccatga ggagcgtgg 960
 cagaatggcc aatataaacc aggtattgcc caccgagatc tgagcagcca gaatgtgctc 1020
 attcggaag atggatcgtg tgccattgga gacctgggc ttgccttggt gtccttgcc 1080
 ctactcagc ccctgctg gaccctact caaccacaag gccagctgc catcatggaa 1140

gctggcacc agaggtacat ggcaccagag ctcttggaca agactctgga cctacaggat 1200

tggggcatgg cctccgacg agctgatatt tactctttgg ctctgctcct gtgggagata 1260

ctgagccgct gccagattt gaggcctgca gtccaccacc cttccaactg gcctatgagg 1320

cagaactggg caataccctt acctctgatg agctatgggc cttggcagtg caggagagga 1380

ggcgtcccta catcccatcc acctggcgct gctttgccac agaccctgat gggc 1434

<210> 212

<211> 396

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

ccccaaaca gggaacctg tgtgttcttt gagggccctg gagtgcgggg aagcacaag 60

acactgggag agctgctaga tacaggcaca gagctcccca gagctatccg ctgcctctac 120

agccgtgct gctttgggat ctggaacctg acccaagacc gggcacaggt ggaaatgcaa 180

ggatgccgag acagtgatga gccaggctgt gagtccctcc actgtgacct aagtcgccga 240

gcccacccca gccctggctc cactctcttc acctgctcct gtggcactga cttctgcaat 300

gccaattaca gccatctgcc tctccaggg agccctggga ctctggctc ccagggtccc 360

caggctgccc caggtgagtc catctggatg gcactg 396

<210> 213

<211> 1434

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

atgctagggt ctttggggct ttgggcattt ctccacag ctgtggaagc acccccaaac 60

aggcgaacct gtgtgttctt tgaggccctt ggagtgcggg gaagcacaaa gacactggga 120

gagctgctag atacaggcac agagctcccc agagctatcc gctgcctcta cagccgtgc 180

tgctttggga tciggaacct gaccaagac cgggcacagg tggaatgca aggatgccga 240

gacagtgatg agccaggctg tgagtccctc cactgtgacc caagtccccg agcccacccc 300

agccctggct ccaactcttt cacctgctcc tgtggcactg acttctgcaa tgccaattac 360

agccatctgc ctctccagg gagccctggg actcctggct cccagggtcc ccaggctgcc 420

ccaggtgagt ccatctggat ggcactggtg ctgctggggc tgttctctct cctcctgctg 480

ctgctgggca gcatcatctt ggccctgcta cagcgaaaga actacagagt gcgaggtgag 540

ccagtgccag agccaaggcc agactcaggc agggactgga gtgtggagct gcaggagctg 600
cctgagctgt gtttctccca ggtaatccgg gaaggaggtc atgcagtggg ttgggccggg 660
cagctgcaag gaaaactggt tgccatcaag gccttcccac cgaggctctgt ggctcagttc 720
caagctgaga gagcattgta cgaacttcca ggccctacagc acgaccacat tgtccgattt 780
atcactgccca gccggggggg tcctggccgc ctgctctctg ggcccctgct ggtactggaa 840
ctgcatccca agggctccct gtgccactac ttgacctagt acaccagtga ctggggaagt 900

tccctgcgga tggcactgtc cctggcccag ggccctggcat ttctccatga ggagcgctgg 960
cagaatggcc aatataaacc aggtattgcc caccgagatc tgagcagcca gaatgtgtc 1020
attcgggaag atggatcgtg tgccattgga gacctgggccc ttgccttggt gctccctggc 1080
ctcactcagc cccctgcctg gacctctact caaccacaag gcccagctgc catcatggaa 1140
gacctgatg ggctgaggga gctcctagaa gactgttggg atgcagaccc agaagcacgg 1200
ctgacagctg agtgtgtaca gcagcgccctg gctgccttgg cccatcctca agagagccac 1260
ccctttccag agagctgtcc acgtggctgc ccacctctct gcccagaaga ctgtacttca 1320

attcctgccc ctaccatcct cccctgtagg cctcagcgga gtgcctgcc cttcagcgtt 1380
cagcaaggcc ctgtttccag gaatcctcag cctgcctgta cctttctcc tgtg 1434

<210> 214

<211> 396

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

cccccaaaca ggccaacctg tgtgttcttt gaggccctg gagtgcgggg aagcacaag 60
acactgggag agctgctaga tacaggcaca gagctcccca gagctatccg ctgcctctac 120
agccgctgct gctttgggat ctggaacctg acccaagacc gggcacaggt ggaaatgcaa 180
ggatgccgag acagtgaiga gccaggctgt gagtccctcc actgtgaccc aagtccccga 240

gcccacccca gccctggctc cactctcttc acctgctcct gtggcactga cttctgcaat 300
gccaattaca gccatctgcc tctccaggg agccctggga ctctggctc ccagggtccc 360
caggctgccc caggtagtc catctggatg gactg 396

<210> 215

<211> 1509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

atgaccttgg gctccccag gaaaggcctt ctgatgctgc tgatggcctt ggtgaccag 60

ggagaccctg tgaagccgtc tcggggcccg ctggtgacct gcacgtgtga gagccacat 120

tgaaggggc ctacctgccg gggggcctgg tgcacagtag tgctggtgcg ggaggagggg 180

aggcaccccc aggaacatcg gggctgcggg aacttgaca gggagctctg cagggggcgc 240

cccaccgagt tcgtcaacca ctactgctgc gacagccacc tctgcaacca caacgtgtcc 300

ctggtgctgg aggccacca acctccttcg gacgagccgg gaacagatgg ccagctggcc 360

ctgatcctgg gccccgtgct ggccttgctg gccctggtgg ccctgggtgt cctgggcctg 420

tggcatgtcc gacggaggca ggagaagcag cgtggcctgc acagcgagct gggagagtcc 480

agtctcatcc tgaagcatc tgagcagggc gacagcatgt tgggggacct cctggacagt 540

gactgcacca cagggagtgg ctacgggctc cccttcctgg tgcagaggac agtggcacgg 600

caggttgctt tggtggagtg tgtgggaaaa ggccgctatg gcgaagtgtg gcggggcttg 660

tggcacggtg agagtgtggc cgtcaagatc ttctcctga gggatgaaca gtcctggttc 720

cgggagactg agatctataa cacagtgttg ctacagacag acaacatcct aggccttcac 780

gcctcagaca tgacctcccg caactcgagc acgagctgt ggctcatcac gcactaccac 840

gagcacggct ccctctacga cttctgcag agacagacgc tggagcccca tctggctctg 900

aggctagctg tgtccgcggc atgcggcctg gcgcacctgc acgtggagat ctccgtaca 960

cagggcaaac cagccattgc ccaccgcgac ttcaagagcc gcaatgtgct ggtcaagagc 1020

aacctgcagt gttgcatcgc cgacctgggc ctggctgtga tgcactaca gggcagcgat 1080

tacctggaca tcggcaacaa cccgagagtg ggcaccaagc ggtacatggc acccgaggtg 1140

ctggacgagc agatccgcac ggactgcttt gagtccaca agtggactga catctgggcc 1200

tttggcctgg tgctgtggga gattgcccgc cggaccatcg tgaatggcat cgtggaggac 1260

tatagaccac cttctatga tgtggtgcc aatgaccca gctttgagga catgaagaag 1320

gtggtgtgtg tggatcagca gacccccacc atccctaacc ggctggctgc agaccgggtc 1380

ctctcaggcc tagctcagat gatgcgggag tgctggtacc caaacccctc tgcccgactc 1440

accgcgctgc ggatcaagaa gacactaaa aaaattagca acagtccaga gaagcctaaa 1500

gtgattcaa 1509

<210> 216

<211> 291

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

gaccctgtga agccgtctcg gggcccgtg gtgacctga cgtgtgagag cccacattgc 60
aaggggccta cctgccgggg ggcctgggtgc acagtagtgc tggtcggga ggagggagg 120
cacccccagg aacatcgggg ctgcgggaac ttgcacaggg agctctgcag ggggcgcccc 180
accgagttcg tcaaccacta ctgctgcgac agccacctct gcaaccacaa cgtgtccctg 240

gtgctggagg ccaccaacc tccttcggag cagccgggaa cagatggcca g 291

<210> 217
<211> 1527
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 217

atggtagatg gagtgatgat ttttctgtg cttatcatga ttgctctccc ctcccctagt 60
atggaagatg agaagcccaa ggtcaacccc aaactctaca tgttgtgtgtg tgaaggtctc 120
tcctgcggta atgaggacca ctgtgaaggc cagcagtgtt tttctcact gagcatcaac 180
gatggcttcc acgtctacca gaaaggctgc ttccaggttt atgagcaggg aaagatgacc 240
tgtaaagacc cgccgtcccc tggccaagcc gtggagtgtt gccaaaggga ctggtgtaac 300

aggaacatca cggcccagct gcccaactaaa ggaaaatcct tccttggaa acagaatttc 360
cacttggagg ttggcctcat tattctctct gtagtgttcg cagtatgtct tttagcctgc 420
ctgctgggag ttgctctccg aaaatttaaa aggcgcaacc aagaacgcct caatccccga 480
gacgtggagt atggcactat cgaagggtc atcaccacca atgttggaga cagcacttta 540
gcagatttat tggatcattc gtgtacatca ggaagtggct ctggcttctc ttttctggta 600
caaagaacag tggctcgcca gattacactg ttggagtgtg tcgggaaagg caggtatggt 660
gaggtgtgga ggggcagctg gcaaggggag aatgttgccg tgaagatctt ctctcccgt 720

gatgagaagt catggttcag ggaaacggaa ttgtacaaca ctgtgatgct gaggcatgaa 780
aatatcttag gtttcattgc ttacagatg acatcaagac actccagtac ccagctgtgg 840
ttaattacac attatcatga aatgggatcg ttgtacgact atcttcagct tactactctg 900
gatacagtta gctgccttcg aatagtgtg tccatagcta gtggtcttgc acatttgcac 960
atagagatat ttgggaccca agggaaacca gccattgccc atcgagattt aaagagcaaa 1020
aatattctgg ttaagaagaa tggacagtgt tgcatagcag atttgggcct ggcagtcattg 1080
cattcccaga gcaccaatca gcttgatgtg gggaacaatc cccgtgtggg caccaagcgc 1140

tacatggccc ccgaagttct agatgaaacc atccaggtgg attgtttcga ttcttataaa 1200
agggctcgata ttgggcctt tggacttgtt ttgtgggaag tggccaggcg gatggtgagc 1260

aatggtatag tggaggatta caagccaccg ttctacgatg tggttcccaa tgaccaagt 1320
 ttggaagata tgaggaaggt agtctgtgtg gatcaacaaa ggccaaacat acccaacaga 1380
 tggttctcag acccgacatt aacctctctg gccaagctaa tgaagaatg ctggtatcaa 1440
 aatccatccg caagactcac agcactgcgt atcaaaaaga ctttgaccaa aattgataat 1500
 tccctcgaca aattgaaaac tgactgt 1527

<210> 218

<211> 309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

atggaagatg agaagcccaa ggtcaacccc aaactctaca tgtgtgtgtg tgaaggtctc 60
 tcctgcggtg atgaggacca ctgtgaaggc cagcagtgtt tttctcact gagcatcaac 120
 gatggcttcc acgtctacca gaaaggctgc ttccaggttt atgagcaggg aaagatgacc 180
 tgtaagacc cgccgtcccc tggccaagcc gtggagtgtt gccaagggga ctggtgtaac 240
 aggaacatca cgccccagct gcccaactaaa ggaaaatcct tccctggaac acagaatttc 300
 cacttggag 309

<210> 219

<211> 1596

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

atgcctcagc tatacattta catcagatta ttgggagcct attgttcat catttctcgt 60
 gttcaaggac agaattctgga tagtatgctt catggcactg ggatgaaatc agactccgac 120
 cagaaaaagt cagaaaatgg agtaacctta gcaccagagg ataccttgcc ttttttaaag 180
 tgctattgct cagggcactg tccagatgat gctattaata acacatgcat aactaatgga 240
 cattgctttg ccatcataga agaagatgac caggagagaaa ccacattagc ttcagggtgt 300
 atgaaatatg aaggatctga ttttcagtgc aaagattctc caaaagccca gctacgccgg 360

acaatagaat gttgtcggac caatttatgt aaccagtatt tgcaaccac actgccccct 420
 gttgtcatag gtccgttttt tgatggcagc attcgatggc tggttttgct catttctatg 480
 gctgtctgca taattgctat gatcatcttc tccagctgct tttgttaca acattattgc 540
 aagagcatct caagcagacg tcgttacaat cgtgatttgg aacaggatga agcatttatt 600
 ccagttggag aatcactaaa agaccttatt gaccagtcac aaagtcttgg tagtgggtct 660

ggactacctt tattggttca gcgaactatt gccaaacaga ttcagatggt cgggcaagtt 720
 ggtaaaggcc gatatggaga agtatggatg ggcaaattggc gtggcgaaaa agtggcggtg 780

aaagtattct ttaccactga agaagccagc tggtttcgag aaacagaaat ctaccaaact 840
 gtgctaatagc gccatgaaaa catacttggc ttcatacgcg cagacattaa aggtacaggt 900
 tcctggactc agctctattt gattactgat taccatgaaa atggatctct ctatgacttc 960
 ctgaaatgtg ctacactgga caccagagcc ctgcttaaat tggtttattc agctgcctgt 1020
 ggtctgtgcc acctgcacac agaaatttat ggcaccaag gaaagcccg aattgctcat 1080
 cgagacctaa agagcaaaaa catcctcadc aagaaaaatg ggagtgtctg cattgtctgac 1140
 ctgggccttg ctgttaaatt caacagtgc acaaatgaag ttgatgtgcc cttgaatacc 1200

agggtgggca ccaaacgcta catggctccc gaagtgtctg acgaaagcct gaacaaaaac 1260
 cacttcagc cctacatcat ggctgacatc tacagcttcg gcctaatacat ttgggagatg 1320
 gctcgtcgtt gtatcacagg agggatcgtg gaagaatacc aattgccata ttacaacatg 1380
 gtaccgagtg atccgtcata cgaagatatg cgtgaggttg tgtgtgtcaa acgtttgcgg 1440
 ccaatttgtt ctaatecgtg gaacagtgat gaatgtctac gagcagtttt gaagctaattg 1500
 tcagaatgct gggcccacaa tccagcctcc agactcacag cattgagaat taagaagacg 1560
 cttgccaaga tggttgaatc ccaagatgta aaaatc 1596

<210> 220
 <211> 387
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 220

cagaatctgg atagtatgct tcatggcact gggatgaaat cagactccga ccagaaaaag 60
 tcagaaaatg gagtaacctt agcaccagag gataccttgc cttttttaa gtgctattgc 120
 tcagggcact gtccagatga tgctattaat aacacatgca taactaatgg acattgcttt 180
 gccatcatag aagaagatga ccaggagaa accacattag cttcagggtg tatgaaatat 240
 gaaggatctg attttcagtg caaagattct ccaaaagccc agctacgccg gacaatagaa 300
 tgttgtcgga ccaatttatg taaccagtat ttgcaacca cactgcccc tgttgtcata 360

ggtccgtttt ttgatggcag cattcga 387

<210> 221
 <211> 1515
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

atggcggagt cggccggagc ctctccttc ttcccccttg ttgtcctcct gctcgccggc	60
agcggcgggt ccgggccccg ggggggccag gctctgctgt gtgcgtgcac cagctgcctc	120
caggccaact acacgtgtga gacagatggg gcctgcatgg ttccatttt caatctggat	180
gggatggagc accatgtgcg cacctgcac cccaaagtgg agctgggcc tgcgggaag	240
cccttctact gcctgagctc ggaggacctg cgcaacaccc actgctgcta cactgactac	300
tgcaacagga tcgacttgag ggtgcccagt ggtcacctca aggagcctga gcaccgtec	360
atgtggggcc cggtaggagct ggtaggcac atcgccggcc cgggtttcct cctgttcctc	420
atcatcatca ttgttttct tgtcattaac tatcatcagc gtgtctatca caaccgccag	480
agactggaca tggaagatcc ctcatgtgag atgtgtctct ccaaagacaa gacgtccag	540
gatcttgtct acgatctctc cacctcaggg tctggctcag gggtaccct cttgtccag	600
cgcacagtgg cccgaacct cgttttacia gagattattg gcaagggtcg gtttggggaa	660
glatggcggg gccgctggag ggggtgggat gtggctgtga aaatattctc ttctcgtgaa	720
gaacggtctt gggtcaggga agcagagata taccagacgg tcatgctgcg ccatgaaaac	780
atccttggat ttattgtgc tgacaataaa gataatggca cctggacaca gctgtggctt	840
gtttctgact atcatgagca cgggtccctg ttgtattatc tgaaccggta cacagtgaca	900
attgagggga tgattaagct ggccttgtct gctgctagtg ggctggcaca cctgcacatg	960
gagatcgtgg gcacccaagg gaagcctgga attgctcatc gagacttaaa gtcaaagaac	1020
attctggtga agaaaaatgg catgtgtgcc atagcagacc tgggcctggc tgtccgtcat	1080
gatgcagtca ctgacacat tgacattgcc ccgaatcaga ggggtggggac caaacgatac	1140
atggcccctg aagtacttga tgaaaccatt aatatgaaac actttgactc ctttaaatgt	1200
gctgatattt atgccctcgg gcttgatat tgggagattg ctggaagatg caattctgga	1260
ggagtccatg aagaatatca gctgccatat tacgacttag tgcctctga cccttcatt	1320
gaggaaatgc gaaaggttgt atgtgatcag aagctgcgtc ccaacatccc caactggtgg	1380
cagagttatg aggcactgcg ggtgatgggg aagatgatgc gagagtgttg gtatgccaac	1440
ggcgcagccc gcctgacggc cctgcgcac aagaagaccc tctcccagct cagcgtgcag	1500
gaagacgtga agatc	1515

<210> 222

<211> 309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

tccgggcccc ggggggtcca ggctctgctg tgtgcgtgca ccagctgcct ccaggccaac	60
tacacgtgtg agacagatgg ggccctgcatg gtttccattt tcaatctgga tgggatggag	120
cacatgtgc gcacctgcat ccccaaagtg gagctgggcc ctgccgggaa gcccttctac	180
tgctgagct cggaggacct gcgcaacacc cactgctgct aactgacta ctgcaacagg	240
atcgacttga ggggtgccag tggtcacctc aaggagcctg agcacccgtc catgtggggc	300
ccggtggag	309

<210> 223

<211> 1638

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

atggcggagt cggccggagc ctctctcttc tcccccttg ttgtctctct gctcgccggc	60
agcggcgggt ccgggccccg ggggggtccag gctctgctgt gtgcgtgcac cagctgcctc	120
caggccaact acacgtgtga gacagatggg gcctgcatgg tttccatttt caatctggat	180
gggatggagc accatgtgcg cacctgcctc cccaaagtgg agctgggtccc tgccgggaag	240
cccttctact gcctgagctc ggaggacctg cgcaacaccc actgctgcta cactgactac	300
tgcaacagga tcgacttgag ggtgcccagt ggtcacctca aggagcctga gcacccgtcc	360
atgtggggcc cggtggagct ggtaggcctc atcgccggcc cggtgttctt cctgttcttc	420
atcatcatca ttgttttctt tgtcattaac tatcatcagc gtgtctatca caaccgccag	480
agactggaca tggaagatcc ctcatgtgag atgtgtctct ccaaagacaa gacgtccag	540
gatcttgtct acgatctctc cacctcaggg tctggctcag gggtaccctt ctttgtccag	600
cgcacagtgg cccgaacctt cgttttataa gagattattg gcaaggtctg gtttggggaa	660
glatggcggg gccgctggag ggggtgggat gtggctgtga aaatattctc ttctcgtgaa	720
gaacggtctt gggtcaggga agcagagata taccagacgg tcatgctgcg ccatgaaaac	780
atccttggat ttattgtctg tgacaataaa gcagactgct cattcctcac attgccatgg	840
gaagtgttaa tggctctctg tgcccccaag ctgaggagcc ttagactcca atacaaggga	900
ggaaggggaa gagcaagatt ttatttccca ctgaataatg gcacctggac acagctgtgg	960
cttgtttctg actatcatga gcacgggtcc ctgtttgatt atctgaaccg gtacacagtg	1020
acaattgagg ggatgattaa gctggccttg tctgctgcta gtgggctggc acacctgcac	1080
atggagatcg tgggcaccca aggggaagcct ggaattgctc atcgagactt aaagtcaaag	1140

aacattcttg tgaagaaaaa tggcatgtgt gccatagcag acctgggcct ggctgtccgt 1200

catgatgcag tcaatgacac cattgacatt gccccgaatc agagggtggg gaccaaacga 1260

tacatggccc ctgaagtact tgatgaaacc attaatatga aacactttga ctcttttaa 1320

tgtgctgata tttatgccct cgggcttgta tattgggaga ttgctcgaag atgcaattct 1380

ggaggagtcc atgaagaata tcagctgcca tattacgact tagtgccctc tgacccttcc 1440

attgaggaaa tgcgaaaggt tgtatgtgat cagaagctgc gteccaacat ccccaactgg 1500

tggcagagtt atgaggcact gcgggtgatg gggaagatga tgcgagagtg ttggtatgcc 1560

aacggcgcag cccgcctgac ggccctgcgc atcaagaaga ccctctccca gctcagcgtg 1620

caggaagacg tgaagatc 1638

<210> 224

<211> 309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

tccgggcccc ggggggtcca ggctctgctg tgtgcgtgca ccagctgcct ccaggccaac 60

tacacgtgtg agacagatgg ggccctgcatg gtttccattt tcaatctgga tgggatggag 120

cacatgtgac gcacctgcat ccccaaagtg gagctggtcc ctgccgggaa gcccttctac 180

tgccctgagct cggaggacct gcgcaacacc cactgtctgt acactgacta ctgcaacagg 240

atcgacttga ggggtgccag tggtcacctc aaggagcctg agcacccgtc catgtggggc 300

ccggtggag 309

<210> 225

<211> 1509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggtgctcc tcctcgtgct ggcggcggcg 60

gcggcggcgg cggcggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120

tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180

accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240

gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatatgtc 300

tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa ctccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360

cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca	420
ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat	480
gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta	540
atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca	600
attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg	660
agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt	720
tcgtggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg	780
ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttggc ctcagctctg gttgggtgca	840
gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaaca gatacacagt tactgtggaa	900
ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt	960
gttggtagcc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg	1020
gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca	1080
gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc	1140
ccatgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac	1200
atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt	1260
catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa	1320
atgagaaaag ttgttttga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc	1380
tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca	1440
gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcg aactcagtca acaggaaggc	1500
atcaaaatg	1509
<210> 226	
<211> 306	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 226	
gcggcgctgc tcccgggggc gacggcgtta cagtgtttct gccacctctg taaaaagac	60
aattttactt gtgtgacaga tgggctctgc tttgtctctg tcacagagac cacagacaaa	120
gttatacaca acagcatgtg tatactgaa attgacttaa ttcctcgaga taggccgttt	180
glatgtgcac cctcttcaaa aactgggtct gtgactacaa catattgctg caatcaggac	240
cattgcaata aaatagaact tccaactact gtaaagtcac cacctggcct tggctctgtg	300
gaactg	306

<210> 227

<211> 1521

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggtcgctcc tctctgtgct ggccggcggcg	60
gcggcggcgg cgccggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc	120
tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag	180
accacagaca aagtatata caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga	240
gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc	300
tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa ctccaacta ctggcccttt ttcagtaaag	360
tcatcacctg gccttggctc tgtggaactg gcagctgtca ttgctggacc agtgtgcttc	420
gtctgcatct cactcatgtt gatggtctat atctgccaca accgcactgt cattcaccat	480
cgagtgccaa atgaagagga cccctcatta gatcgccctt ttatttcaga gggtagctacg	540
ttgaaagact taatttatga tatgacaacg tcaggttctg gctcaggttt accattgctt	600
gttcagagaa caattgcgag aactattgtg ttacaagaaa gcattggcaa aggtcgattt	660
ggagaagttt ggagaggaaa gtggcgggga gaagaagtig ctgttaagat attctcctct	720
agagaagaac gticgtgggt ccgtagggca gagatttata aaactgtaat gttacgtcat	780
gaaaacatcc tgggatttat agcagcagac aataaagaca atggtacttg gactcagctc	840
tggtttgggt cagattatca tgagcatgga tccctttttg attacttaaa cagatacaca	900
gttactgtgg aaggaatgat aaaacttgct ctgtccacgg cgagcggctc tgcccatctt	960
cacatggaga ttgttggtag ccaaggaaag ccagccattg ctcatagaga ttgaaatca	1020
aagaatatct tggtaaagaa gaatggaact tgcgtatttg cagacttagg actggcagta	1080
agacatgatt cagccacaga taccattgat attgctccaa accacagagt gggaacaaaa	1140
aggtacatgg cccctgaagt tctcgtatg tccataaata tgaaacattt tgaatccttc	1200
aaacgtgctg acatctatgc aatgggctta gtattctggg aaattgctcg acgatgttcc	1260
attggtggaa ttcatgaaga ttaccaactg ccttattatg atcttgtacc ttctgaccca	1320
tcagtgaag aaatgagaaa agttgtttgt gaacagaagt taaggccaaa tatccaaaac	1380
agatggcaga gctgtgaagc cttgagagta atggctaaaa ttatgagaga atgttggat	1440
gccaatggag cagctaggct tacagcattg cggattaaga aaacattatc gcaactcagt	1500
caacaggaag gcatcaaaaat g	1521

<210> 228

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

gcggcgctgc tcccgggggc gacggcggtta cagtgtttct gccacctctg tacaaaagac	60
aattttactt gtgtgacaga tgggctctgc tttgtctctg tcacagagac cacagacaaa	120
gttatacaca acagcatgtg tatagctgaa attgacttaa ttcctcgaga taggccgttt	180
gtatgtgcac cctcttcaaa aactgggtct gtgactacaa catattgctg caatcaggac	240
cattgcaata aaatagaact tccaactact ggcccttttt cagtaaagtc atcacctggc	300
cttggctctg tggaactg	318

<210> 229

<211> 1506

<212> DNA

<213>

> Homo sapiens

<400> 229

atgcttttgc gaagtgcagg aaaattaaat gtgggcacca agaaagagga tggtagaggt	60
acagccccc ccccccgtcc aaaggtcttg cgttgtaa at gccaccacca ttgtccagaa	120
gactcagtca acaatatttg cagcacagac ggatattgtt tcacgatgat agaagaggat	180
gactctgggt tgcctgttgt cacttcttgt tgcctaggac tagaaggctc agattttcag	240
tgtcgggaca ctcccattcc tcatcaaaga agatcaattg aatgctgcac agaaaggaac	300
gaatgtaata aagacctaca ccctacactg cctccattga aaaacagaga ttttgttgat	360
ggacctatac accacagggc tttacttata tctgtgactg tctgtagttt gctcttggtc	420
cttatcata tattttgtta cttccggtat aaaagacaag aaaccagacc tcgatacagc	480
attgggttag aacaggatga aacttacatt cctcctggag aatccctgag agacttaatt	540
gagcagtctc agagctcagg aagtggatca ggcctccctc tgctgggtcca aaggactata	600
gctaagcaga ttcatatggt gaaacagatt ggaaaaggct gctatgggga agtttggtatg	660
ggaaagtggc gtggcgaaaa ggtagctgtg aaagtgttct tcaccacaga ggaagccagc	720
tggttcagag agacagaaat atatcagaca gtgttgatga ggcatgaaaa cattttgggt	780
ttcattgctg cagatatcaa agggacaggg tcctggacct agttgtacct aatcacagac	840
tatcatgaaa atggttccct ttatgattat ctgaagtcca ccaccctaga cgctaaatca	900
atgctgaagt tagcctactc ttctgtcagt ggcttatgtc atttacacac agaaatcttt	960

agtactcaag gcaaaccagc aattgcccat cgagatctga aaagtaaaaa cattctgggtg 1020
aagaaaaatg gaacttgctg tattgctgac ctgggcctgg ctgttaaatt tattagtgat 1080
acaaatgaag ttgacatacc acctaacact cgagttggca ccaaacgcta tatgcctcca 1140
gaagtgttgg acgagagctt gaacagaaat cacttccagt cttacatcat ggctgacatg 1200
tatagttttg gcctcatcct ttgggagggt gctaggagat gtgtatcagg aggtatagtg 1260

gaagaatacc agcttcccta tcatgaccta gtgcccagtg acccctctta tgaggacatg 1320
aggagattg tgtgcatcaa gaagttacgc cctcattcc caaacgggtg gagcagtgat 1380
gagtgtctaa ggcagatggg aaaactcatg acagaatgct gggctcacia tctgcatca 1440
aggctgacag cctgcggtg taagaaaaca ctgccaataa tgtcagagtc ccaggacatt 1500
aaactc 1506

<210> 230

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

aagaaagagg atggtagag tacagcccc acccccgctc caaaggtctt gcgttgtaaa 60

tgccaccacc attgtccaga agactcagtc aacaatattt gcagcacaga cggatattgt 120
ttcacgatga tagaagagga tgactctggg ttgcctgtgg tcacttctgg ttgcctagga 180
ctagaaggct cagattttca gtgtcgggac actccattc ctcacaaag aagatcaatt 240
gaatgtctga cagaaaggaa cgaatgtaat aaagacctac accctacact gcctccattg 300
aaaaacagag attttgttga tggacctata caccacagg 339

<210> 231

<211> 1596

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

atgggttggc tggaagaact aaactggcag cttcacattt tcttctcat tcttctctt 60

atgcacacaa gggcaaactt ccttgataac atgcttttgc gaagtgcagg aaaattaaat 120
gtgggcacca agaaagagga tggtagagat acagccccc ccccccgtcc aaaggctttg 180
cgttgtaaat gccaccacca ttgtccagaa gactcagtc acaatatttg cagcacagac 240
ggatattgtt tcacgatgat agaagaggat gactctgggt tgcctgtggt cacttctggt 300
tgcctaggac tagaaggctc agattttcag tgcgggaca ctccattcc tcatcaaaga 360

agatcaattg aatgctgcac agaaaggaac gaatgtaata aagacctaca ccctacactg 420
 cctccattga aaaacagaga ttttgttgat ggacctatac accacagggc tttacttata 480

 tctgtgactg tctgtagttt gctcttggtc cttatcatat tattttgtta ctcccggtat 540
 aaaagacaag aaaccagacc tcgatacagc attgggttag aacaggatga aacttacatt 600
 cctcctggag aatccctgag agacttaatt gagcagcttc agagctcagg aagtggatca 660
 ggcctccctc tgctgggtcca aaggactata gctaagcaga ttcagatggt gaaacagatt 720
 ggaaaaggtc gctatgggga agtttggatg ggaaagtggc gtggcgaaaa ggtagctgtg 780
 aaagtgttct tcaccacaga ggaagccagc tggttcagag agacagaaat atacagaca 840
 gtgttgatga ggcataaaaa cattttgggt ttcattgctg cagatatcaa agggacaggg 900

 tcctggacc agttgtacct aatcacagac tatcatgaaa atggttccct ttatgattat 960
 ctgaagtcca ccacctaga cgctaaatca atgctgaagt tagcctactc ttctgtcagt 1020
 ggcttatgtc atttacacac agaaatcttt agtactcaag gcaaaccagc aattgcccat 1080
 cgagatctga aaagtaaaaa cattctgggtg aagaaaaatg gaacttgctg tattgtctgac 1140
 ctgggcctgg ctgttaaat ttttagtgat acaaatgaag ttgacatacc acctaacact 1200
 cgagttggca ccaaagccta tatgcctcca gaagtgttgg acgagagctt gaacagaaat 1260
 cacttccagt cttacatcat ggctgacatg tatagttttg gcctcatcct ttgggaggtt 1320

 gctaggagat gtgtatcagg aggtatagtg gaagaatacc agcttcctta tcatgaccta 1380
 gtgcccagt acccctctta tgaggacatg agggagattg tgtgcatcaa gaagttacgc 1440
 cctcattcc caaacgggtg gagcagtgat gagtgtctaa ggcagatggg aaaactcatg 1500
 acagaatgct gggctcaca tctgcatca aggctgacag cctgcgggt taagaaaaca 1560
 cttgccaaaa tgtcagagtc ccaggacatt aaactc 1596

 <210> 232
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 232

 aacttccttg ataacatgct tttgcgaagt gcaggaaaat taaatgtggg caccaagaaa 60

 gaggatgggtg agagtacagc cccaccccc cgtccaaagg tcttgcgttg taaatgccac 120
 caccattgtc cagaagactc agtcaacaat atttcagca cagacggata ttgtttcacg 180
 atgatagaag aggatgactc tgggttgctt gtggctcactt ctggttgctt aggactagaa 240
 ggctcagatt ttcagtgtcg ggacactccc attcctcatc aaagaagatc aattgaatgc 300

tgcacagaaa ggaacgaatg taataaagac ctacacccta cactgcctcc attgaaaaac 360
 agagattttg ttgatggacc tatacaccac agg 393
 <210> 233
 <211> 1479
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 233
 atgacccggg cgctctgctc agcgctccgc caggctctcc tgctgctcgc agcggccgcc 60
 gagctctcgc caggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaaa ctttacctgc 120
 caaacagaag gagcatgttg ggcatcagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggtagtc 180
 aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 240
 gtacacaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgcaaca acataaacct gcaccttcca 300
 acagcatcac caaatgcccc aaaacttggc cccatggagc tggccatcat tattactgtg 360
 cctgtttgcc tctgtccat agctgcgatg ctgacagtat gggcatgccg gggtcgacag 420

 tgctctaca ggaagaaaa gagaccaa atgtggaggaa cactctctga gtgcaatctg 480
 gtaaatgctg gaaaaactct gaaagatctg atttatgatg tgaccgcctc tggatctggc 540
 tctgggtctc ctctgttggg tcaaaggaca attgcaagga cgattgtgct tcaggaaata 600
 gtaggaaaag gtagatttgg tgaggtgtgg catggaagat ggtgtgggga agatgtggct 660
 gtgaaaatat tctcctccag agatgaaaga tcttggtttc gtgaggcaga aatttaccag 720
 acggtcatgc tgcgacatga aaacatcctt gggttctatt ctgctgacaa caaagataat 780
 ggaacttggc ctcaactttg gctggtatct gaatatcatg aacagggtct cttatatgac 840

 tatttgaata gaaatatagt gaccgtggct ggaatgatca agctggcgct ctcaattgct 900
 agtggctctg cacaccttca tatggagatt gttggtacac aaggtaaacc tgctattgct 960
 catcgagaca taaaatcaaa gaatatctta gtgaaaaagt gtgaaacttg tgccatagcg 1020
 gacttagggt tggtgtgaa gcatgattca atactgaaca ctatcgacat acctcagaat 1080
 cctaaagtgg gaaccaagag gtatatggct cctgaaatgc ttgatgatac aatgaatgtg 1140
 aatatctttg agtccttcaa acgagctgac atctattctg ttggtctggt ttactgggaa 1200
 atagcccgga ggtgttcagt cggaggaatt gttgaggagt accaattgcc ttattatgac 1260

 atggtgcctt cagatccctc gatagaggaa atgagaaagg ttgtttgtga ccagaagttt 1320
 cgaccaagta tcccaaacca gtggcaaagt tgtgaagcac tccgagtcac ggggagaata 1380
 atgcgtgagt gttggtatgc caacggagcg gcccgctaa ctgctcttcg tattaagaag 1440

actatatctc aacttttgtt caaagaagac tgcaaagcc 1479

<210> 234

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

gagctctcgc caggactgaa gtgtgtatgt ctttttgttg attcttcaaa ctttacctgc 60

caaacagaag gagcatgttg ggcatcagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggtgatc 120

aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 180

gttaccaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgcaaca acataaact gcaccttcca 240

acagcatcac caaatgcccc aaaacttgga cccatggag 279

<210> 235

<211> 1329

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

atgctaacca atggaaaaga gcaggtgatc aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat 60

gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat gttaccaaaa ccgaatgctg cttcacagat 120

ttttgcaaca acataaact gcaccttcca acagcatcac caaatgcccc aaaacttgga 180

cccatggagc tggccatcat tattactgtg cctgtttgcc tctgtccat agctgcgatg 240

ctgacagtat gggcatgcca gggctgacag tgctcctaca ggaagaaaaa gagaccaa 300

gtggaggaa cactctctga gtgcaatctg gtaaatgctg gaaaaactct gaaagatctg 360

atttatgatg tgaccgcctc tggatctggc tctggtctac ctctgttggt tcaaaggaca 420

attgcaagga cgattgtgct tcaggaaata gtaggaaaag gtagatttgg tgaggtgtgg 480

catggaagat ggtgtgggga agatgtggct gtgaaaatat tctcctccag agatgaaaga 540

tcttggtttc gtgaggcaga aatttaccag acggtcatgc tgcgacatga aaacatcctt 600

ggtttcattg ctgctgacaa caaagataat ggaacttgga ctcaactttg gctggtatct 660

gaatatcatg aacagggtct cttatatgac tatttgaata gaaatatagt gaccgtggct 720

ggaatgatca agctggcgct ctcaattgct agtggctctgg cacaccttca tatggagatt 780

gttggtacac aaggtaaacc tgctattgct catcgagaca taaaatcaaa gaatatctta 840

gtgaaaaagt gtgaaacttg tgccatagcg gacttagggg tggctgtgaa gcatgattca 900

atactgaaca ctatcgacat acctcagaat cctaaagtgg gaaccaagag gtatatggct 960

cctgaaatgc ttgatgatac aatgaatgtg aatatctttg agtccttcaa acgagctgac	1020
atctattctg ttggtctggt ttactgggaa atagcccgga ggtgttcagt cggaggaatt	1080
gttgaggagt accaattgcc ttattatgac atggtgcctt cagatccctc gatagaggaa	1140
atgagaaagg ttgtttgtga ccagaagttt cgaccaagta tcccaaacca gtggcaaagt	1200
tgtgaagcac tccgagtcac ggggagaata atgcgtgagt gttggtatgc caacggagcg	1260
gccccctaa ctgctcttcg tattaagaag actatatctc aactttgtgt caaagaagac	1320
tgcaaagcc	1329
<210> 236	
<211> 189	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 236	
atgctaacca atggaaaaga gcaggtgatc aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat	60
gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat gttacaaaa ccgaatgctg cttcacagat	120
ttttgcaaca acataacact gcaccttcca acagcatcac caaatgcccc aaaacttga	180
cccatggag	189
<210> 237	
<211> 1239	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 237	
atgacccggg cgctctgctc agcgtccgc caggtcttcc tgctgctcgc agcggccgcc	60
gagctctcgc caggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaa ctttacctgc	120
caaacagaag gagcatgttg ggcacagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggtgatc	180
aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat	240
gttacaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgaaca acataacact gcaccttcca	300
acaggtctac ctctgttggt tcaaaggaca attgcaagga cgattgtgct tcaggaaata	360
gtaggaaaag gtagatttgg tgaggtgtgg catggaagat ggtgtgggga agatgtggct	420
gtgaaaatat tctcctccag agatgaaaga tcttggtttc gtgaggcaga aatttaccag	480
acggtcatgc tgcgacatga aaacatcctt ggtttcattg ctgctgacaa caaagataat	540
ggaacttga ctcaactttg gctggtatct gaatatcatg aacagggtc cttatatgac	600

tatttgaata gaaatatagt gaccgtggct ggaatgatca agctggcgct ctcaattgct 660
 agtggctctgg cacaccttca tatggagatt gttggtacac aaggtaaacc tgctattgct 720
 catcgagaca taaatcaaaa gaatatctta gtgaaaaagt gtgaaacttg tgccatagcg 780
 gacttagggt tggctgtgaa gcatgattca atactgaaca ctatcgacat acctcagaat 840
 cctaaagtgg gaaccaagag gtatatggct cctgaaatgc ttgatgatac aatgaatgtg 900
 aatatctttg agtccttcaa acgagctgac atctattctg ttggtctggt ttactgggaa 960

atagcccgga gggtttcagt cggaggaatt gttgaggagt accaattgcc ttattatgac 1020
 atggtgcctt cagatccctc gatagaggaa atgagaaagg ttgtttgtga ccagaagttt 1080
 cgaccaagta tcccaaacca gtggcaaagt tgtgaagcac tccgagtcac ggggagaata 1140
 atgctgtgagt gttggtatgc caacggagcg gcccgcctaa ctgctcttcg tattaagaag 1200
 actatatctc aactttgtgt caaagaagac tgcaaaagcc 1239

<210> 238

<211> 1179

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

gagctctcgc caggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaaa ctttacctgc 60

caaacagaag gagcatgttg ggcatcagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggatgac 120
 aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 180
 gtacacaaaa ccgaatgtcg cttcacagat ttttgcaaca acataaact gcaccttcca 240
 acaggctctac ctctgttggt tcaaaggaca attgcaagga cgattgtgct tcaggaaata 300
 gtaggaaaag gtagatttgg tgaggtgtgg catggaagat ggtgtgggga agatgtggct 360
 gtgaaaaat tctcctccag agatgaaaga tcttggtttc gtgaggcaga aatttaccag 420
 acggtcatgc tgcgacatga aaacatcctt ggtttcattg ctgctgacaa caaagataat 480

ggaacttggga ctcaacttgg gctggtatct gaatatcatg aacagggtc cttatatgac 540
 tatttgaata gaaatatagt gaccgtggct ggaatgatca agctggcgct ctcaattgct 600
 agtggctctgg cacaccttca tatggagatt gttggtacac aaggtaaacc tgctattgct 660
 catcgagaca taaatcaaaa gaatatctta gtgaaaaagt gtgaaacttg tgccatagcg 720
 gacttagggt tggctgtgaa gcatgattca atactgaaca ctatcgacat acctcagaat 780
 cctaaagtgg gaaccaagag gtatatggct cctgaaatgc ttgatgatac aatgaatgtg 840
 aatatctttg agtccttcaa acgagctgac atctattctg ttggtctggt ttactgggaa 900

atagcccgga gggtttcagt cggaggaatt gttgaggagt accaattgcc ttattatgac 960
atggtgcctt catatccctc gatagaggaa atgagaaagg ttgtttgtga ccagaagttt 1020
cgaccaagta tcccaaacca gtggcaaagt tgtgaagcac tccgagtcac ggggagaata 1080
atgctgtgagt gttagtatgc caacggagcg gccgcctaa ctgctcttcg tattaagaag 1140
actatatctc aacttttgtt caaagaagac tgcaaagcc 1179

<210> 239

<211> 1011

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

atgaccggg cgctctgctc agcgtccgc caggctctcc tgctgctgc agcggccgcc 60

gagctctgc caggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaa ctttacctgc 120
caaacagaag gagcatgttg ggcacagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggatgac 180
aaatcctgtg tctcccttc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 240
gttacaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgcaaca acataaact gcaccttcca 300
acagataatg gaacttgac tcaactttgg ctggtatctg aatatcatga acagggtccc 360
ttatatgact atttgaatg aaatatagtg accgtggctg gaatgatcaa gctggcgctc 420
tcaattgcta gtggtctggc acaccttcat atggagattg ttggtacaca aggtaacct 480

gctattgctc atcgagacat aaaatcaaag aatatcttag tgaaaaagtg tgaaacttgt 540
gccatagcgg acttagggtt ggctgtgaag catgattcaa tactgaacac tatcgacata 600
cctcagaatc ctaaagtggg aaccaagagg tatatggctc ctgaaatgct tgatgataca 660
atgaatgtga atatctttga gtcccttcaa cgagctgaca tctattctgt tggctctggtt 720
tactgggaaa tagcccgagg gtgttcagtc ggaggaattg ttgaggagta ccaattgcct 780
tattatgaca tgggtgcctc agatccctcg atagaggaaa tgagaaaggt tgtttgtgac 840
cagaagtttc gaccaagtat cccaaaccag tggcaaagtt gtgaagcact ccgagtcatg 900

gggagaataa tgcgtgagtg ttggtatgcc aacggagcgg cccgcctaac tgctcttcgt 960
attaagaaga ctatatctca actttgtgtc aaagaagact gcaaagccta a 1011

<210> 240

<211> 951

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

gagctctcgc caggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaaa ctttacctgc 60
 caaacagaag gagcatgttg ggcatcagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggatgac 120
 aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 180
 gttacaaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgcaaca acataaacact gcaccttcca 240

acagataatg gaacttggac tcaactttgg ctggtatctg aatatcatga acagggtccc 300
 ttatatgact atttgaatag aaatatagtg accgtggctg gaatgatcaa gctggcgctc 360
 tcaattgcta gtggtctggc acaccttcat atggagattg ttggtacaca aggtaaacct 420
 gctattgctc atcgagacat aaaatcaaag aatatcttag tgaaaaagtg tgaaacttgt 480
 gccatagcgg acttagggtt ggctgtgaag catgattcaa tactgaacac tatcgacata 540
 cctcagaatc ctaaagtggg aaccaagagg tatatggctc ctgaaatgct tgatgataca 600
 atgaatgtga atatctttga gtcccttcaaa cgagctgaca tctattctgt tggctctggtt 660

tactgggaaa tagccccggag gtgttcagtc ggaggaattg ttgaggagta ccaattgcct 720
 tattatgaca tggcgccttc agatccctcg atagaggaaa tgagaaaggt tgtttgtgac 780
 cagaagtttc gaccaagtat cccaaaccag tggcaaagtt gtgaagcact ccgagtcatg 840
 gggagaataa tgcgtgagtg ttggtatgcc aacggagcgg cccgcctaac tgctcttcgt 900
 attaagaaga ctatatctca actttgtgtc aaagaagact gcaaagccta a 951

<210> 241
 <211> 1539
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 241

atgggagctg ctgcaaagtt ggcgtttgcc gtctttctta tctcctgttc ttcaggtgct 60

atacttggta gatcagaaac tcaggagtgt cttttcttta atgctaattg ggaaaaagac 120
 agaaccaatc aaactgggtg tgaaccgtgt tatggtgaca aagataaacg gcggcattgt 180
 ttigtctacct ggaagaatat ttctggttcc attgaaatag tgaacaagg ttgttggctg 240
 gatgatatca actgctatga caggactgat tgtgtagaaa aaaaagacag cctgaagta 300
 ttttttgtt gctgtgaggg caatatgtgt aatgaaaagt tttcttattt tccggagatg 360
 gaagtcacac ageccacttc aaatccagtt acacctaagc caccctatta caacatcctg 420
 ctctattcct tggtgccact tatgttaatt gcggggattg tcatttgtgc attttgggtg 480

tacaggcatc acaagatggc ctaccctcct gtacttgttc caactcaaga cccaggacca 540
 cccccacctt ctccattact aggtttgaaa ccaactgcagt tattagaagt gaaagcaagg 600

ggaagatttg gttgtgtctg gaaagcccag ttgcttaacg aatatgtggc tgtcaaaata 660
 tttccaatac aggacaaaca gtcattggca aatgaatac aagtctacag ttgacctgga 720
 atgaagcatg agaacatatt acagttcatt ggtgcagaaa aacgaggcac cagtgttgat 780
 gtggatcttt ggctgatcac agcatttcat gaaaaggggt cactatcaga ctttcttaag 840
 gctaattgtg tctcttggaa tgaactgtgt catattgcag aaacctggc tagaggattg 900

gcatatttac atgaggatat acctggccta aaagatggcc acaaacctgc catatctcac 960
 aggacatca aaagtaaaaa tgtgtgtgtg aaaaacaacc tgacagcttg cattgctgac 1020
 ttgggttgg ccttaaaatt tgagctggc aagtctgcag gcgatacca tggacaggtt 1080
 ggtacccgga ggtacatggc tccagaggta ttagagggtg ctataaactt ccaaagggat 1140
 gcatttttga ggatagatat gtatgccatg ggattagtcc tatgggaact ggcttctcgc 1200
 tgtactgctg cagatggacc tgtatagtaa tacatgttgc catttgagga ggaaattggc 1260
 cagcatccat ctcttgaaga catgcaggaa gttgttgtgc ataaaaaaaa gaggcctgtt 1320

ttaagagatt attggcagaa acatgctgga atggcaatgc tctgtgaaac cattgaagaa 1380
 tgttgggac acgacgcaga agccaggta tcagctggat gtgtaggatg aagaattacc 1440
 cagatgcaga gactaacaaa tattattacc acagaggaca ttgtaacagt ggtcacaatg 1500
 gtgacaaatg ttgactttcc tcccaaagaa tctagtcta 1539

<210> 242

<211> 345

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

atacttggtg gatcagaaac tcaggagtgt cttttcttta atgctaattg ggaaaaagac 60
 agaaccaatc aaactgggtg tgaaccgtgt tatggtgaca aagataaacg gcggcattgt 120

tttgctacct ggaagaatat ttctggttcc attgaaatag tgaacaagg ttgttggtg 180
 gatgatatca actgctatga caggactgat tgtgtagaaa aaaaagacag ccctgaagta 240
 tatttttgtt gctgtgaggg caatatgtgt aatgaaaagt tttcttattt tccggagatg 300
 gaagtcacac agcccacttc aaatccagt acacctaagc cacc 345

<210> 243

<211> 1065

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 243

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg cctccgggcc ccgggggggc caggctctgc tgtgtgctg caccagctgc	120
ctccaggcca actacacgtg tgagacagat ggggcctgca tggtttccat tttcaatctg	180
gatgggatgg agcaccaatgt gcgcacctgc atccccaag tggagctggt ccctgccggg	240
aagcccttct actgcctgag ctccggaggac ctgcgcaaca cccactgctg ctacactgac	300
tactgcaaca ggatcgactt gagggtgccc agtggtcacc tcaaggagcc tgagcacccg	360
tccatgtggg gcccggtgga gaccggtggt ggaactcaca catgcccacc gtgcccagca	420
cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc	480
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct	540
gagggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg	600
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag	660
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc	720
atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	780
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc	840
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	900
gacaccagc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctatag cgacctcacc	960
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt	1020
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggt	1065

<210> 244

<211> 1065

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 244

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg ccatggaaga tgagaagccc aaggtcaacc ccaaactcta catgtgtgtg	120
tgtgaaggtc tctcctgcgg taataggagc cactgtgaag gccagcagtg cttttcctca	180
ctgagcatca acgatggctt ccacgtctac cagaaaggct gcttcagggt ttatgagcag	240

ggaaagatga cctgtaagac cccgccgtcc cctggccaag ctgtggagtg ctgccaaggg 300
 gactggtgta acaggaacat cacggcccag ctgccacta aaggaaaatc cttccctgga 360
 acacagaatt tccacttga gaccggtggt ggaactcaca catgccacc gtgccagca 420
 cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 480
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 540

 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 600
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 660
 gactggtga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 720
 atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 780
 ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 840
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggagccgga gaacaactac 900
 gacaccacgc ctcccgctgt ggactccgac ggctccttct tcctctatag cgacctcacc 960

 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1020
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggt 1065

 <210> 245
 <211> 1143
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 245

 atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60
 tcgcccggcg ccagaaatct ggatagtatg ctcatggca ctgggatgaa atcagactcc 120
 gaccagaaaa agtcagaaaa tggagtaacc ttagcaccag aggatacctt gcctttttta 180

 aagtgtctatt gctcagggca ctgtccagat gatgtatta ataacacatg cataactaat 240
 ggacattgct ttgccatcat agaagaagat gaccaggag aaaccacatt agcttcaggg 300
 tgtatgaaat atgaaggatc tgattttcag tgcaaagatt ctcaaaaagc ccagctacgc 360
 cggacaatag aatgttgtcg gaccaattta tgtaaccagt atttgcaacc cacactgccc 420
 cctgttgtca taggtccgtt ttttgatggc agcattcgaa ccggtggtgg aactcacaca 480
 tgcccaccgt gccagcacc tgaactctg gggggaccgt cagtcttcct ctcccccca 540
 aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 600

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 660
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 720
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 780
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 840
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 900
acctgcctgg tcaaaggett ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 960
cagccggaga acaactacga caccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1020

ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1080
tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1140
ggt 1143

<210> 246

<211> 22

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Tissue plasminogen activator

<400> 246

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro

20

<210> 247

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 247

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly

1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Pro Gly Ala Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala

20

25

30

Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu

35 40 45

Thr Asp Gly Ala Cys Met Val Ser Ile Phe Asn Leu Asp Gly Met Glu

50 55 60

His His Val Arg Thr Cys Ile Pro Lys Val Glu Leu Val Pro Ala Gly

65 70 75 80

Lys Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys

85 90 95

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

100 105 110

His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr

115 120 125

Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

245 250 255

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

275 280 285
Glu Trp Glu Ser Arg Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

290 295 300
Pro Val Leu Asp Ser Arg Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
305 310 315 320
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350
Ser Pro Gly Lys

355

<210> 248

<211> 1068

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 248

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg cctccgggcc ccgggggggc caggctctgc tgtgtgcgtg caccagctgc	120
ctccaggcca actacacgtg tgagacagat ggggcctgca tggtttccat tttcaatctg	180
gatgggatgg agcaccatgt gcgcacctgc atccccaag tggagctggt ccctgccggg	240
aagcccttct actgcctgag ctcgaggagc ctgcgcaaca cccactgctg ctacactgac	300
tactgcaaca ggatcgactt gaggtgccc agtggtcacc tcaaggagcc tgagcacccg	360
tccatgtggg gcccggtgga gaccggtggt ggaactcaca catgccacc gtgcccagca	420
cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc	480
atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct	540
gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg	600
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag	660
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca aaaaagccct cccagccccc	720
atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtgcaccctg	780

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgtcctgcgc cgtcaaaggc 840
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagccgcg ggcagccgga gaacaactac 900
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactcccgc ggctccttct tctcgtgag caagctcacc 960
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct 1020
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaa 1068

<210> 249

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 249

Ser Gly Pro Arg Gly Val Gln Ala Leu Leu Cys Ala Cys Thr Ser Cys

1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Tyr Thr Cys Glu Thr Asp Gly Ala Cys Met Val Ser

20 25 30

Ile Phe Asn Leu Asp Gly Met Glu His His Val Arg Thr Cys Ile Pro

35 40 45

Lys Val Glu Leu Val Pro Ala Gly Lys Pro Phe Tyr Cys Leu Ser Ser

50 55 60

Glu Asp Leu Arg Asn Thr His Cys Cys Tyr Thr Asp Tyr Cys Asn Arg

65 70 75 80

Ile Asp Leu Arg Val Pro Ser Gly His Leu Lys Glu Pro Glu His Pro

85 90 95

Ser Met Trp Gly Pro Val Glu Thr Gly Gly Gly Thr His Thr Cys Pro

100 105 110

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

130 135 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

145 150 155 160

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

165 170 175

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

195 200 205

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

210 215 220

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

225 230 235 240

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly

245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Arg Gly Gln Pro

260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Arg Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

290 295 300

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

305 310 315 320

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 250

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 250

tccgggcccc ggggggtcca ggctctgctg tgtgcgtgca ccagctgcct ccaggccaac 60

tacacgtgtg agacagatgg ggcctgcatg gtttccattt tcaatctgga tgggatggag 120

caccatgtgc gcacctgcat ccccaaagtg gagctgggtcc ctgccgggaa gcccttctac 180

tgctgagct cggaggacct gcgcaacacc cactgctgct acactgacta ctgcaacagg 240

atcgacttga ggggtgccag tgggtcacctc aaggagcctg agcacccgtc catgtggggc 300

ccggtggaga ccggtgggtg aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 360

gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 420

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 480

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 540

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 600

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 660

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 720

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tctgcgccg tcaaaggctt ctatccagc 780

gacatcgccg tggagtggga gagccgccc cagccggaga acaactaca gaccacgcct 840

cccgtgctgg actcccgccg ctccttcttc ctcgtgagca agctcacctg ggacaagagc 900

aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 960

tacacgaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 996

<210> 251

<211> 1068

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 251

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgccggcg cctccgggcc ccgggggggtc caggctctgc tgtgtgcgtg caccagctgc 120

ctccaggcca actacacgtg tgagacagat ggggcctgca tggtttccat tttcaatctg 180

gatgggatgg agcaccatgt gcgcacctgc atccccaag tggagctggt ccctgccggg 240

aagcccttct actgcctgag ctcggaggac ctgcgcaaca cccactgctg ctacactgac 300

tactgcaaca ggatcgactt gaggtgccc agtggtcacc tcaaggagcc tgagcaccgc 360

tccatgtggg gcccggtgga gaccggtggt ggaactcaca catgccacc gtgccagca 420

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctttccccc caaaacccaa ggacaccctc 480

atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 540

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 600
cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 660
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 720

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtgcaccctg 780
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgtcctgcgc cgtcaaaggc 840
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 900
aagaccagc ctcccgctgt ggactccgac ggctccttct tcctcgtgag caagctcacc 960
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtctttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1020
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1068

<210> 252

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 252

tccgggcccc ggggggtcca ggctctgctg tgtgcgtgca ccagctgcct ccaggccaac 60
tacacgtgtg agacagatgg ggctctcatg gtttccattt tcaatctgga tgggatggag 120
caccatgtgc gcacctgcat ccccaaagtg gagctggtcc ctgccgggaa gcccttctac 180
tgcttgagct cggaggacct gcgcaacacc cactgctgct aactgacta ctgcaacagg 240
atcgacttga gggtgccccg tggtcacctc aaggagcctg agcacccgtc catgtggggc 300
ccggtggaga ccggtggtgg aactcacaca tgeccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 360

gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 420
acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 480
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 540
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 600
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 660
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 720
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg tcctgcgccg tcaaaggctt ctatcccagc 780

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 840
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctt ctctgtgagca agctcaccgt ggacaagagc 900

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 960
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 996
 <210> 253
 <211> 1056
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 253
 atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

 tcgccggcg ccgcgtgct cccggggcg acggcgttac agtgtttctg ccacctctgt 120
 acaaaagaca attttacttg tgtgacagat gggctctgct ttgtctctgt cacagagacc 180
 acagacaaag ttatacaca cagcatgtgt atagctgaaa ttgacttaat tcctcgagat 240
 aggccgtttg tatgtgcacc ctcttcaaaa actgggtctg tgactacaac atattgtctg 300
 aatcaggacc attgcaataa aatagaactt ccaactactg taaagtcac accctggcctt 360
 ggtcctgtgg aaaccggtgg tggaactcac acatgccac cgtgccagc acctgaactc 420
 ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 480

 cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag 540
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 600
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 660
 aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 720
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 780
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 840
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccag 900

 cctcccgctg tggactccga cggtccttc ttctctata gcgacctac cgtggacaag 960
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1020
 cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggt 1056
 <210> 254
 <211> 1095
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 254

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg ccaagaaaga ggatggtag agtacagccc ccacccccg tccaaaggtc	120
ttgcgttgta aatgccacca ccattgtcca gaagactcag tcaacaatat ttgcagcaca	180
gacggatatt gtttcacgat gatagaagag gatgactctg gggttcctgt ggtcacttct	240
gggttcctag gactagaagg ctacagatttt cagtgtcggg acactcccat tcctcatcaa	300
agaagatcaa ttgaatgctg cacagaaagg aacgaatga ataaagacct acaccctaca	360
ctgcctccat tgaaaaacag agattttgtt gatggacctt tacaccacag gaccggtggt	420
ggaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	480
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc	540
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc	600
gtggaggtgc ataattgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	660
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggtga atggcaagga gtacaagtgc	720
aaggtctcca acaaagccct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg	780
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	840
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	900
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac gacaccagc ctcccgtgct ggactccgac	960
ggctccttct tcctctatag cgacctacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1020
gtcttctcat gtcctgtat gcatgaggct ctgcacaacc actacagca gaagagcctc	1080
tcctgtctc cgggt	1095

<210> 255

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 255

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg ccggactgaa gtgtgtatgt cttttgtgtg attcttcaaa ctttacctgc	120
caaacagaag gagcatgttg ggcatcagtc atgctaacca atggaaaaga gcaggtgatc	180

aaatcctgtg tctcccttcc agaactgaat gctcaagtct tctgtcatag ttccaacaat 240
gttaccaaaa ccgaatgctg cttcacagat ttttgcaaca acataaact gcaccttcca 300
acagcatcac caaatgcccc aaaacttga cccatggaga ccggtggtgg aactcacaca 360
tgcccaccgt gccacgacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca 420
aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 480
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 540

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 600
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 660
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 720
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 780
acctgctgg tcaaagcctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 840
cagccggaga acaactacga caccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 900
ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 960

tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1020
ggt 1023

<210> 256

<211> 1107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 256

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60
tcgcccggcg ccgtataact tggtagatca gaaactcagg agtgtctttt ctttaatgct 120
aattgggaaa aagacagaac caatcaaact ggtgttgaac cgtgttatgg tgacaaagat 180

aaacggcggc attgttttgc tacctggaag aatatttctg gttccattga aatagtgaag 240
caaggttggt ggctggatga tatcaactgc tatgacagga ctgatttgtt agaaaaaaaa 300
gacagccctg aagtatatct ctgttgctgt gagggcaata tgtgtaatga aaagttttct 360
tattttccgg agatggaagt cacacagccc acttcaaact cagttacacc taagccaccc 420
accggtggtg gaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 480
tcagtcttcc ttttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctcccg gaccttgag 540

gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 600

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 660

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 720

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 780

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg gaaggagatg 840

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 900

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 960

aagtccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1020

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1080

aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1107

<210> 257

<211> 1128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 257

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60

tcgccggcg cctcgcagaa tcaagaacgc ctatgtgcgt ttaaagatcc gtatcagcaa 120

gaccttggga taggtgagag tagaatctct catgaaaatg ggacaatatt atgctcgaaa 180

ggtagcacct gctatggcct ttgggagaaa tcaaaagggg acataaatct tgtaaaacaa 240

ggatgttggc ctcacattgg agatcccaaa gactgtcact atgaagaatg ttagtaact 300

accactctc cctcaattca gaatggaaca taccgtttct gctgtttag cacagattta 360

tgtaatgtca actttactga gaattttcca cctcctgaca caacaccact cagtccacct 420

cattcattta accgagatga gaccggtggt ggaactcaca catgcccacc gtgccagca 480

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc 540

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 600

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 660

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 720

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 780

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 840

ccccatccc ggaaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 900
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 960
 aagaccacgc ctcccgctgt gaagtccgac ggctccttct tctctatag caagctcacc 1020

 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1080
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1128
 <210> 258
 <211> 1053
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 258
 atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgtgc tgtgtggagc agtcttcgtt 60
 tcgcccggcg ccgacctgt gaagccgtct cggggcccg cgggtgacctg cacgtgtgag 120
 agccccacatt gcaaggggccc tacctgccgg ggggccttgt gcacagtagt gctgggtcgg 180

 gaggagggga ggcaccccca ggaacatcgg ggctgcggga acttgacag ggagctctgc 240
 aggggcccgc ccaccgagtt cgtaaccac tactgtctgc acagccacct ctgcaaccac 300
 aacgtgtccc tgggtgtgga ggccacccaa cctccttcgg agcagccggg aacagatggc 360
 cagctggcca ccggtggtgg aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 420
 gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg 480
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 540
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 600

 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacacgtcc tgcaccagga ctggctgaat 660
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 720
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 780
 gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 840
 gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgct 900
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 960
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1020

 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggt 1053
 <210> 259

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 259

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg ccacgatccc accgcacgtt cagaagtcgg ttaataacga catgatagtc	120
actgacaaca acggtgcagt caagtttcca caactgtgta aattttgtga tgtgagattt	180
tccacctgtg acaaccagaa atcctgcatg agcaactgca gcatcacctc catctgtgag	240
aagccacagg aagtctgtgt ggctgtatgg agaaagaatg acgagaacat aacactagag	300
acagtttgcc atgaccccaa gctcccttac catgacttta ttctggaaga tgctgcttct	360
ccaaagtgca ttatgaagga aaaaaaaag cctgggtgaga ctttcttcat gtgttcctgt	420
agctctgatg agtgcaatga caacatcatc ttctcagaag aatataacac cagcaatcct	480
gacaccggtg gtggaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	540
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt	600
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	660
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	720
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtcttcgacc aggactggct gaatggcaag	780
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	840
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccggaaggag	900
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	960
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1020
ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1080
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1140
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1170

<210> 260

<211> 1245

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 260

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggagc agtcttcgtt	60
tcgcccggcg ccacgatccc accgcacgtt cagaagtcgg atgtggaaat ggaggcccag	120
aaagatgaaa tcatctgccc cagctgtaat aggactgccc atccactgag acatattaat	180
aacgacatga tagtcaactga caacaacggt gcagtcaagt ttccacaact gtgtaaattt	240
tgtgatgtga gattttccac ctgtgacaac cagaaatcct gcatgagcaa ctgcagcatc	300
acctccatct gtgagaagcc acaggaagtc tgtgtggctg tatggagaaa gaatgacgag	360
aacataaacac tagagacagt ttgccatgac cccaagctcc cctaccatga ctttattctg	420
gaagatgctg ctcttccaaa gtgcattatg aaggaaaaaa aaaagcctgg tgagactttc	480
ttcatgtgtt ccgttagctc tgatgagtgc aatgacaaca tcattctctc agaagaatat	540
aacaccagca atcctgacac cgggtggtgga actcacacat gcccaccgtg cccagcacct	600
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcttc tccccccaa aaccaagga caccctcatg	660
atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	720
gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	780
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	840
tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc	900
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	960
ccatcccga aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1020
tatcccagcg acatgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1080
accacgcctc ccgtgctgaa gtccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg	1140
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctg	1200
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa	1245

<210> 261

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 261

Gly Gly Gly

1

<210> 262

<211> 4

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 262

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 263

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 263

Thr Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 264

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 264

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 265

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 265

Thr Gly Gly Gly

1

<210> 266

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 266

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 267

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 268

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 268

His His His His His His

1 5

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> This sequence may encompass 2-10 residues

<400>

> 269

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 270

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> This sequence may encompass 2-5 residues

<400> 270

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 271

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<223> This sequence may encompass 2-4 residues

<400> 271

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 272

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys Tyr Gly

20 25 30

Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr

85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn Pro Val Thr Pro

100 105 110

Lys Pro Pro Thr

115

<210> 273

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn

1 5 10 15

Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	Val
65					70					75					80
Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	His
				85					90						95
Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	Pro	Pro	Thr
				100					105					110	

Ala Pro Thr

115

<210> 274

<211> 150

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 274

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

50					55					60									
Asn	Ser	Ser	Gly	Thr	Ile	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Leu	Asp				
65					70					75					80				
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn				
85					90					95									
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg				
100					105					110									
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Pro	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro				

115 120 125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu
130 135 140
Pro Ile Gly Gly Leu Ser

145	150
<210> 275	
<211> 150	
<212> PRT	
<213> Sus sp.	
<400> 275	
Met Thr Ala Pro Trp Ala Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys	
1 5 10 15	
Val Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr	
20 25 30	
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg	
35 40 45	
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg	
50 55 60	
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp	
65 70 75 80	
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn	
85 90 95	
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg	
100 105 110	
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro	
115 120 125	
Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu	
130 135 140	
Pro Ile Gly Gly Leu Ser	
145 150	

<210> 276
<211> 150
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 276
Met Thr Ala Pro Trp Ala Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys

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

50 55 60
 Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80
 Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110
 Phe Thr His Leu Pro Glu Pro Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro

115 120 125
 Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu
 130 135 140
 Pro Ile Gly Gly Leu Ser
 145 150

<210> 277

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15
 Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr

20 25 30
 Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45
 Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60

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

<210> 278

<211> 150

<212> PRT

<213> Bos sp.

<400> 278

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

50 55 60
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro

115 120 125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu

130 135 140
Pro Val Gly Gly Leu Ser

145 150

<210> 279

<211> 150

<212> PRT

<213> Xenopus sp.

<400> 279

Met Gly Ala Ser Val Ala Leu Thr Phe Leu Leu Leu Leu Ala Thr Phe
1 5 10 15

Arg Ala Gly Ser Gly His Asp Glu Val Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr

20 25 30
Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Lys Thr Asn Gln Ser Gly Val Glu

35 40 45
Arg Leu Val Glu Gly Lys Lys Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser

50 55 60
Trp Arg Asn Asn Ser Gly Phe Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp

65 70 75 80

Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Ile Ala Lys Glu

85 90 95
Glu Asn Pro Gln Val Phe Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Tyr Cys Asn

100 105 110
Lys Lys Phe Thr His Leu Pro Glu Val Glu Thr Phe Asp Pro Lys Pro

115 120 125
Gln Pro Ser Ala Ser Val Leu Asn Ile Leu Ile Tyr Ser Leu Leu Pro

130 135 140
Ile Val Gly Leu Ser Met

145 150

<210> 280

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Met Gly Ala Ala Ala Lys Leu Ala Phe Ala Val Phe Leu Ile Ser Cys

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe

20 25 30

Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu

35 40 45

Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp

50 55 60

Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu

65 70 75 80

Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp

85 90 95

Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu

100 105 110

Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn

115 120 125

Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Ser Leu

130 135 140

Val Pro Leu Met Leu Ile

145 150