(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0004515
(43) 공개일자 2023년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/71 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) *C07K 14/765* (2006.01)
C07K 14/78 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/71 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7036350
(22) 출원일자(국제) 2021년03월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/023353
(87) 국제공개번호 WO 2021/189019
국제공개일자 2021년09월23일
(30) 우선권주장
62/992,839 2020년03월20일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
케로스 테라퓨틱스, 인크.
미국 02421 매사추세츠주 렉싱톤 스위트 120 (빌딩 이) 헤이든 애비뉴 99
(72) 발명자
시라, 자스비르, 에스.
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 링컨 테라스 3
러셰이, 제니퍼
미국 01773 메사추세츠 링컨 타워 로드 99
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 304 항

(54) 발명의 명칭 **액티빈 수용체 유형 II 키메라 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 도메인 단량체 또는 잔기에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함한다. 본 발명은 또한 약제학적 조성물 및 근육의 쇠약 및 위축, 골 손상, 낮은 적혈구 수준(예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실), 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 혈소판 감소증), 낮은 호중구 수준(예를 들어, 호중구 감소증), 섬유증, 대사 장애 및/또는 폐 고혈압을 포함하는 질환 및 병태를 치료하기 위해서 폴리펩타이드를 사용하는 방법을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 19/10 (2018.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 7/06 (2018.01)
C07K 14/765 (2013.01)
C07K 14/78 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)

(72) 발명자
쳉, 클레어
미국 02465 메사추세츠 뉴턴 그리너프 스트리트 45
오닐, 제이슨
미국 98155 워싱턴 레이크 포레스트 파크 47쓰 애비뉴 노쓰이스트 19810
퇴거슨, 헤닝
독일 3520 파룸 그레게르스민데베이 8
후루타니, 엘리사
미국 02478 메사추세츠 벨몬트 홀트 스트리트 30

(30) 우선권주장
63/029,443 2020년05월23일 미국(US)
63/109,821 2020년11월04일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포외 액티빈 수용체 유형 II(extracellular activin receptor type II)(ActRII) 키메라를 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 키메라는 하기 중 어느 하나의 서열을 갖되:

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 1),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 2),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 3),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 4),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 5),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 6),

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 7),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 8),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 9),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 10),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 11),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 12),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 13),

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 14),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 15),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF

SYFPEMEVTQPTS(서열번호 16),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 17),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 18),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 19),

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 20), 및

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 21),

상기 식에서, X$_1$은 D 또는 R이고, X$_2$는 I, F, E, D, Y, S, N, Q 또는 T이며, X$_3$은 N 또는 T이고, X$_4$는 A 또는 E이며, X$_5$는 T 또는 K이고, X$_6$은 E 또는 K이며, X$_7$은 E 또는 D이고, X$_8$은 N 또는 S이며, X$_9$는 Q, E, K, R, D 또는 N이고, 선택적으로 상기 키메라는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단되고, 상기 키메라는 제1 시스테인 전에 2개의 아미노산을 보유하는, 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 1)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 2)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 3)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 4)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 5)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 6)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 7)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 8)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 9)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 10)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 11)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 12)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 13)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 키메라는

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 14)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 15)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 16)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 17)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 18)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 19)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 20)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 키메라는,

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 21)의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, X$_1$은 D인, 폴리펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, X$_1$은 R인, 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X$_2$는 I인, 폴리펩타이드.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 F인, 폴리펩타이드.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 E인, 폴리펩타이드.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 D인, 폴리펩타이드.

청구항 29

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 Y인, 폴리펩타이드.

청구항 30

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 S인, 폴리펩타이드.

청구항 31

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 N인, 폴리펩타이드.

청구항 32

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 Q인, 폴리펩타이드.

청구항 33

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 T인, 폴리펩타이드.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X_3은 N인, 폴리펩타이드.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, X_3은 T인, 폴리펩타이드.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, X_4는 A인, 폴리펩타이드.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, X_4는 E인, 폴리펩타이드.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, X_5는 T인, 폴리펩타이드.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, X_5는 K인, 폴리펩타이드.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X_6은 E인, 폴리펩타이드.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X_6은 K인, 폴리펩타이드.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, X_7은 E인, 폴리펩타이드.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, X_7은 D인, 폴리펩타이드.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X_8은 S인, 폴리펩타이드.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 Q인, 폴리펩타이드.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 E인, 폴리펩타이드.

청구항 48

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 K인, 폴리펩타이드.

청구항 49

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 R인, 폴리펩타이드.

청구항 50

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 D인, 폴리펩타이드.

청구항 51

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X_9는 N인, 폴리펩타이드.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, X_5는 T이고, X_6은 E이며, X_7은 E이고, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, X_5는 T이고, X_6은 K이며, X_7은 E이고, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 E이고, X_3은 T인, 폴리펩타이드.

청구항 55

제1항에 있어서, 상기 키메라는 서열번호 22 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 하나의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 57

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 2개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 58

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 3개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 59

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 4개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 60

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 5개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 61

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 6개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 62

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 7개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 63

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 8개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 64

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 9개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

청구항 65

제1항 및 제56항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라는 서열번호 111 내지 183 중 어느 하나의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 1개 이상의 아미노산의 C-말단 연장을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 C-말단 연장은 NP인, 폴리펩타이드.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 C-말단 연장은 NPVTPK(서열번호 104)인, 폴리펩타이드.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 Fc 도메인 단량체를 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 Fc 도메인 단량체는 서열번호 48의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 이량체를 형성하는, 폴리펩타이드.

청구항 72

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 야생형 Fc 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 야생형 Fc 도메인은 서열번호 100 또는 서열번호 264의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 107 내지 110 및 서열번호 184 내지 263 중 어느 하나의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 75

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 아미노산 치환을 포함하는 Fc 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 이량체를 형성하지 않는, 폴리펩타이드.

청구항 77

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 알부민-결합 펩타이드를 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 알부민-결합 펩타이드는 서열번호 101의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 79

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 피브로넥틴 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 피브로넥틴 도메인은 서열번호 102의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 81

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 링커에 의해서 상기 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 인간 혈청 알부민을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 인간 혈청 알부민은 서열번호 103의 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 83

제69항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커는 아미노산 스페이서인, 폴리펩타이드.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 아미노산 스페이서는 GGG, GGGA(서열번호 49), GGGG(서열번호 51), GGGAG(서열번호 81), GGGAGG(서열번호 82), 또는 GGGAGGG(서열번호 83)인, 폴리펩타이드.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 아미노산 스페이서는 GGS, GGGS(서열번호 50), GGGGS(서열번호 53), GGSG(서열번호 56), 또는 SGGG(서열번호 58)인, 폴리펩타이드.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 적어도 7일의 혈청 반감기를 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴에 결합하고, 인간 BMP9에 대한 감소된 또는 약한 결합을 갖는, 폴리펩타이드.

청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 인간 BMP9에 실질적으로 결합하지 않는, 폴리펩타이드.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 800pM 이하의 K_D로 인간 액티빈 A에 결합하는, 폴리펩타이드.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 800pM 이하의 K_D로 인간 액티빈 B에 결합하는, 폴리펩타이드.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 5pM 이상의 K_D로 인간 GDF-11에 결합하는, 폴리펩타이드.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자.

청구항 93

제92항의 핵산 분자를 함유하는 벡터.

청구항 94

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 발현하는 숙주 세포로서, 상기 숙주 세포는 제92항의 핵산 분자 또는 제93항의 벡터를 포함하되, 상기 핵산 분자 또는 벡터는 상기 숙주 세포에서 발현되는, 숙주 세포.

청구항 95

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 제조 방법으로서,

a) 제92항의 핵산 분자 또는 제93항의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계, 및

b) 상기 폴리펩타이드의 형성을 허용하는 조건 하에서 상기 숙주 세포에서 상기 핵산 분자 또는 벡터를 발현시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 96

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 또는 제93항의 벡터 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 97

제지방(lean mass)의 증가를 필요로 하는 대상체에서 제지방을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 98

근육 질량의 증가를 필요로 하는 대상체에서 근육 질량을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 대상체는 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료-관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이것이 발병할 위험이 있는, 방법.

청구항 100

근육의 쇠약 및/또는 위축과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료-관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축인, 방법.

청구항 102

신경근육 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 103

제99항, 제101항 및 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경근육 질환은 근육 이영양증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 자율 신경 장애, 보툴리눔 식중독, 샤르코 마리 투스병(CMT), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경증, 선천성 근무력증, 선천성 근병증, 경련근다발수축 증후군(cramp-fasciculation syndrome), 피부근염, 당뇨병성 신경병증, 말단 근병증, 디스트로핀병증, 내분비성 근병증, 국소 근육 위축, 글리코겐 축적병 유형 II, 길렝-바레 증후군, 유전성 강직성 하반신마비, 봉입체 근육염(IBM), 이삭 증후군, 컨스-세이어 증후군(Kearns-Sayre syndrome), 케네디병, 람버트-이튼 근무력 증후군, 대사성 근병증, 대사성 신경병증, 미토콘드리아 근병증, 운동 신경 질환, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, 근긴장성 이영양증, 괴사성 근병증, 신경근육긴장, 프리드라이히 운동실조증의 신경병증(neuropathy of Friedreich's Ataxia), 영양 신경병증, 말초 신경병증, 다발근염, 원발 측삭 경화증, 슈발츠-얌펠 증후군(Schwartz-Jampel Syndrome), 소섬유 신경병증, 척추 및 연수 근육 위축,

척수근 위축(SMA), 호흡 곤란 유형 1이 동반된 척수근 위축, 강직 인간 증후군, 독성 신경병증 또는 트로이어 증후군(Troyer syndrome)인, 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 신경근육 질환은 근육 이영양증인, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 근육 이영양증은 뒤시엔느 근육 이영양증(Duchenne muscular dystrophy: DMD), 안면견갑상완 근육 이영양증(facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD), 베커 근육 이영양증(Becker muscular dystrophy: BMD), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy: DM), 선천성 근육 이영양증, 지대근 이영양증(limb-girdle muscular dystrophy: LGMD), 원위근 이영양증(distal muscular dystrophy: DD), 눈인두성 근육 이영양증(oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) 또는 에머리-드라이푸스 근육 이영양증(Emery-Dreifuss muscular dystrophy: EDMD)인, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 근육 이영양증은 DMD인, 방법.

청구항 107

제105항에 있어서, 상기 근육 이영양증은 FSHD인, 방법.

청구항 108

제105항에 있어서, 상기 근육 이영양증은 선천성 근육 이영양증인, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 선천성 근육 이영양증은 선천성 근육 이영양증 타입 1A(MDC1A), 선천성 근육 이영양증 타입 1C(MDC1C), 선천성 근육 이영양증 타입 1D(MDC1D), 선천성 근육 이영양증 타입 1B(MDC1B), 후쿠야마 선천성 근육 이영양증(Fukuyama congenital muscular dystrophy: MD), 근육-뇌-눈 질환(muscle-eye-brain disease: MEB), 워커-워버그 증후군(Walker-Warburg Syndrome: WWS), 강직성 척수근 이영양증(rigid spine muscular dystrophy: RSMD1), 울리히 선천성 근육 이영양증(UCMD) 또는 인테그린 7, 인테그린 9, 도킹 단백질 7, 라미닌 A/C, SECIS 결합 단백질 2, 또는 콜린 키나제 베타 내의 돌연변이와 연관된 근육 이영양증인, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MDC1A인, 방법.

청구항 111

제103항에 있어서, 신경근육 질환은 CMT인, 방법.

청구항 112

제103항에 있어서, 신경근육 질환은 ALS인, 방법.

청구항 113

제103항에 있어서, 신경근육 질환은 SMA인, 방법.

청구항 114

제103항에 있어서, 신경근육 질환은 근육 IBM인, 방법.

청구항 115

불활동성 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제

학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 116

치료-관련 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 117

제99항, 제101항 및 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 글루코코티코이드 치료, FGF-21 치료, GLP-1 치료, 비만대사 수술(bariatric surgery), 암 요법 또는 비만 또는 2형 당뇨병에 대한 치료인, 방법.

청구항 118

저긴장도를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 119

저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 120

화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 121

근감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 122

악액질을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 123

제99항, 제101항 및 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 악액질은 암 악액질, HIV-관련 악액질, 심인성 악액질(cardiac cachexia), 만성 신장 질환과 연관된 악액질 또는 폐 악액질인, 방법.

청구항 124

제97항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 근육 질량을 증가시키는, 방법.

청구항 125

제97항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 제지방을 증가시키는, 방법.

청구항 126

골 무기질 밀도의 증가를 필요로 하는 대상체에서 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는

제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 127

골 흡수의 감소를 필요로 하는 대상체에서 골 흡수를 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 128

골 형성의 증가를 필요로 하는 대상체에서 골 형성을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 129

골 강도의 증가를 필요로 하는 대상체에서 골 강도를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 130

골절 위험 또는 발생의 감소를 필요로 하는 대상체에서 골절 위험 또는 발생을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 131

제126항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 132

골 손상과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실인, 방법.

청구항 134

골 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 골 질환은 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부

동성-관련 골 손실인, 방법.

청구항 136

골다공증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제11항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 137

불완전 골형성을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 138

골감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 139

골암 또는 암 전이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 140

파제트병을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 141

신장성 골형성장애을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 142

치료-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 143

식이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 144

저중력-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 145

부동성-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의

약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 146

신경근 질환-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 147

화상-유도 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 148

거식증-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 149

제131항, 제133항, 제135항 및 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골다공증은 일차성 골다공증인, 방법.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 일차성 골다공증은 노화-관련 골다공증 또는 호르몬-관련 골다공증인, 방법.

청구항 151

제131항, 제133항, 제135항 및 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골다공증은 이차성 골다공증인, 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 상기 이차성 골다공증은 고정-유도 골다공증 또는 글루코코티코이드-유도 골다공증인, 방법.

청구항 153

제131항, 제133항, 제135항 및 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 154

제131항, 제133항, 제135항 및 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 FGF-21 치료, GLP-1 치료, 암 요법, 비만대사 수술, 안드로겐 또는 에스트로겐 차단 요법, 또는 비만 또는 2형 당뇨병에 대한 치료인, 방법.

청구항 155

제131항, 제133항, 제135항 및 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식이-관련 골 손실은 구루병인, 방법.

청구항 156

제126항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 골절 위험이 있는, 방법.

청구항 157

제126항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 골 형성을 증가시키는, 방법.

청구항 158

제126항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 골 흡수를 감소시키는, 방법.

청구항 159

제126항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 골모세포 활성 또는 골모세포형성을 증가시키는, 방법.

청구항 160

제126항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 파골세포 활성을 감소시키거나 파골세포형성을 감소시키는, 방법.

청구항 161

제126항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 골절 위험 또는 발생을 감소시키는, 방법.

청구항 162

제126항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 골 강도를 증가시키는, 방법.

청구항 163

제126항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골은 피질골인, 방법.

청구항 164

제126항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골은 소주골인, 방법.

청구항 165

섬유증의 감소 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 감소 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 166

섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 167

섬유증 진행의 둔화 또는 저해를 필요로 하는 대상체에서 섬유증 진행을 둔화시키거나 저해하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 168

섬유증 또는 섬유증과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 169

제165항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 섬유증은 화학요법 약물-유도 섬유증, 방사선-유도 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 각막 섬유증, 심장 섬유증, 골수 섬유증, 골수섬유증(myelofibrosis), 종격동 섬유증, 후복막 섬유증, 골관절 섬유증, 무릎관절섬유증, 조직 섬유증, 종양 간질, 섬유조직형성 종양(desmoplastic tumor), 수술성 유착, 비후성 반흔(hypertrophic scar) 또는 켈로이드인, 방법.

청구항 170

제169항에 있어서, 상기 조직 섬유증은 근육 조직, 피부 표피, 피부 진피, 힘줄, 연골, 췌장 조직, 자궁 조직, 신경 조직, 고환, 난소, 부신, 동맥, 정맥, 골수, 결장, 소장, 대장, 담관 및 내장으로 이루어진 군으로부터 선

택된 조직에 영향을 주는 섬유증인, 방법.

청구항 171

제165항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 섬유증은 상처, 화상, B형 또는 C형 간염, 지방간 질환, 주혈흡충 감염, 신장 질환, 만성 신장 질환, 심장 질환, 황반 변성, 망막 또는 유리체 망막병증, 크론병, 전신성 또는 국소성 피부경화증, 아테롬성동맥경화증 또는 재협착과 연관된 섬유증인, 방법.

청구항 172

제165항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 섬유증 조직 또는 기관의 기능을 개선시키는, 방법.

청구항 173

적혈구 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 174

적혈구 생산 촉진 또는 증가를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 생산을 촉진 또는 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 175

적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 176

헤모글로빈 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 헤모글로빈 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 177

헤마토크리트의 증가를 필요로 하는 대상체에서 헤마토크리트를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 178

망상적혈구의 증가를 필요로 하는 대상체에서 망상적혈구를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 179

후기 적혈구 전구체 성숙의 증가를 필요로 하는 대상체에서 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 180

초기 전구세포의 적혈구계(erythroid lineage)로의 동원의 촉진을 필요로 하는 대상체에서 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원을 촉진시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함

하는, 방법.

청구항 181

초기 적혈구 전구체 또는 전구세포의 수의 증가를 필요로 하는 대상체에서 초기 적혈구 전구체 또는 전구세포의 수를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 182

적혈구형성(erythropoiesis)을 통해서 적혈구 전구체 또는 전구세포의 진행의 촉진을 필요로 하는 대상체에서 적혈구형성을 통해서 적혈구 전구체 또는 전구세포의 진행을 촉진시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 183

제173항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 빈혈 또는 혈액 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 184

낮은 적혈구 또는 낮은 헤모글로빈 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 185

제184항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 빈혈 또는 혈액 손실인, 방법.

청구항 186

제183항 또는 제185항에 있어서, 상기 빈혈 또는 혈액 손실은 암, 암 치료, 골수섬유증 치료, 만성 신장 질환, 급성 신장 질환 또는 부전, 만성 신장 질환 또는 부전, 골수형성이상 증후군, 지중해빈혈, 영양 결핍, 비효율적 조혈, 의약에 대한 유해 반응, 염증성 또는 자가면역 질환, 비장비대, 포르피린증, 혈관염, 용혈, 골수 결함, 골수 이식, 골수섬유증, 당뇨병, 급성 간 질환, 만성 간 질환, 급성 출혈, 만성 출혈, 감염, 헤모글로빈병증, 약물 사용, 알코올 남용, 처그-스트라우스 증후군, 펠티 증후군, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 이식편대숙주병, 조혈 줄기 세포 이식, 골수 섬유증, 범혈구감소증, 순적혈구 무형성증, 쇤라인-헤노크 자색반, 슈와크만 증후군, 노화, 수혈 금기, 수술, 외상, 상처, 궤양, 요로 출혈, 소화관 출혈, 빈번한 혈액 공여, 또는 심한 월경 출혈과 연관되는, 방법.

청구항 187

빈혈을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 188

제187항에 있어서, 상기 빈혈은 암, 암 치료, 골수섬유증 치료, 만성 신장 질환, 급성 신장 질환 또는 부전, 만성 신장 질환 또는 부전, 골수형성이상 증후군, 지중해빈혈, 영양 결핍, 의약에 대한 유해 반응, 비효율적 조혈, 염증성 또는 자가면역 질환, 비장비대, 포르피린증, 혈관염, 용혈, 골수 결함, 골수 이식, 골수섬유증, 당뇨병, 급성 간 질환, 만성 간 질환, 급성 출혈, 만성 출혈, 감염, 헤모글로빈병증, 약물 사용, 알코올 남용, 처그-스트라우스 증후군, 펠티 증후군, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 이식편대숙주병, 조혈 줄기 세포 이식, 골수 섬유증, 범혈구감소증, 순적혈구 무형성증, 쇤라인-헤노크 자색반, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 노화, 수혈 금기, 수술, 외상, 상처, 궤양, 요로 출혈, 소화관 출혈, 빈번한 혈액 공여, 또는 심한 월경 출혈과 연관된, 방법.

청구항 189

제186항 또는 제188항에 있어서, 상기 빈혈은 골수형성이상 증후군과 연관된, 방법.

청구항 190

제186항 또는 제188항에 있어서, 상기 빈혈은 골수섬유증과 연관된, 방법.

청구항 191

제183항 및 제185항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 빈혈은 재생불량성 빈혈, 철 결핍 빈혈, 비타민 결핍 빈혈, 만성 질환의 빈혈, 골수 질환과 연관된 빈혈, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈, 소적혈구성 빈혈, 저색소성 빈혈, 선천성 적혈구형성이상 빈혈, 철적모구성 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 판코니 빈혈 또는 과량의 모세포를 동반한 불응성 빈혈인, 방법.

청구항 192

제191항에 있어서, 상기 철적모구성 빈혈은 후천성 철적모구성 빈혈 또는 선천성 철적모구성 빈혈인, 방법.

청구항 193

제192항에 있어서, 상기 선천성 철적모구성 빈혈은 ALAS2, SLC25A38, FECH, GLRX5, HSPA9, HSCB, SLC25A38 또는 ABCB7 내의 돌연변이와 연관된, 방법.

청구항 194

제192항에 있어서, 상기 선천성 철적모구성 빈혈은 PUS1, YARS2, LARS2, TRNT1, MT-ATP6, NDUFB11 또는 SLC19A2 내의 돌연변이 또는 mtDNA 돌연변이와 연관된, 방법.

청구항 195

제173항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 적혈구 생산, 적혈구 수치, 헤마토크리트, 헤모글로빈 수준, 적혈구 전구세포 분화 및/또는 성숙, 후기 적혈구 전구체 성숙, 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원, 전적모구(proerythroblast) 수, 초기 적혈구 전구체 또는 전구세포의 수, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 또는 전구세포의 진행 및/또는 망상적혈구 수의 증가인, 방법.

청구항 196

제173항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키는, 방법.

청구항 197

혈소판 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 198

혈소판 생산 촉진 또는 증가를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 생산을 촉진 또는 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 199

거핵세포 분화 및/또는 성숙의 증가 또는 유도를 필요로 하는 대상체에서 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가 또는 유도하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 200

제197항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 201

낮은 혈소판 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 혈소판 감소증인, 방법.

청구항 203

혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 204

혈소판 생산을 촉진시키는 방법으로서, 거핵세포를 혈소판 생산을 촉진시키기에 효과적인 양의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 또는 제93항의 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 205

제204항에 있어서, 상기 접촉은 시험관내에서 수행되는, 방법.

청구항 206

혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제204항 또는 제205항 중 어느 한 항의 방법에 의해서 생산된 혈소판을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 207

제200항, 제202항, 203항 및 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 감소증은 골수 결함, 골수형성이상증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 골수섬유증 치료, 비효율적 조혈, 고셰병, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 과도한 알코올 소비, 간 경화증, 암, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 비장 비대, 비타민 결핍, 암 치료, 혈전성 혈소판감소성 자반, 특발성 혈소판감소성 자반, 파종성 혈관내 응고, 용혈성 요독 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 의약에 의한 혈소판 감소, 수혈에 의한 혈소판 희석, 조혈 줄기 세포 이식, 후천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증 또는 수혈 금기와 연관된, 방법.

청구항 208

제200항, 제202항, 제203항, 제206항 및 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 감소증은 골수형성이상증후군과 연관된, 방법.

청구항 209

제200항, 제202항, 제203항, 제206항 및 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 감소증은 골수섬유증과 연관된, 방법.

청구항 210

제200항, 제202항, 제203항 및 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 감소증은 가족성 혈소판 감소증인, 방법.

청구항 211

제210항에 있어서, 상기 가족성 혈소판 감소증은 메이-헤글린 이상, 세바스티안 증후군, 펙트너 증후군(Fechtner syndrome), 엡스타인 증후군, 비스코트-알드리히 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome), 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 혈소판 저장 풀 결핍, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 베르나르-술리에증후군, 폰빌레브란트병 유형 2B, ANKRD26-관련 혈소판 감소증, 혈소판감소성 요골 결여 증후군, 골수 악성종양과 연관된 가족성 혈소판(FPD/AML), 필라민-A 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증 또는 GATA-1 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증인, 방법.

청구항 212

제200항, 제202항, 제203항 및 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 감소증은 면역 혈소판 감소증인, 방법.

청구항 213

제197항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 혈소판 수치, 혈소판 생산 및/또는 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키는, 방법.

청구항 214

제197항 내지 제213항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키는, 방법.

청구항 215

호중구 수준의 증가를 필요로 하는 대상체에서 호중구 수준을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 216

호중구 생산 촉진 또는 증가를 필요로 하는 대상체에서 호중구 생산을 촉진 또는 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 217

제215항 또는 제216항에 있어서, 상기 대상체는 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 218

낮은 호중구 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 219

제218항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 호중구 감소증인, 방법.

청구항 220

호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 221

제217항, 제219항 및 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호중구 감소증은 골수 결함, 골수형성이상 증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 비효율적 조혈, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다

이아몬드 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 암, 비타민 결핍, 비장 비대, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 암 치료, 의약에 의한 호중구 감소, 염증, 조혈 줄기 세포 이식 또는 수혈 금기와 연관된, 방법.

청구항 222

제217항 및 제219항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호중구 감소증은 골수형성이상 증후군과 연관된 방법.

청구항 223

제217항 및 제219항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호중구 감소증은 골수섬유증과 연관된 방법.

청구항 224

제217항, 제219항 및 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호중구 감소증은 만성 특발성 호중구 감소증인, 방법.

청구항 225

제217항, 제219항 및 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호중구 감소증은 가족성 호중구 감소증인, 방법.

청구항 226

제225항에 있어서, 상기 가족성 호중구 감소증은 주기성 호중구 감소증, 만성 양성 호중구 감소증 또는 중증 선천성 호중구 감소증인, 방법.

청구항 227

제215항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 호중구 수치, 호중구 생산 및/또는 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키는, 방법.

청구항 228

골수형성이상 증후군을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 229

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 단계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군, 다계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군, 환 철적모구를 동반한 골수형성이상 증후군, 고립성 결실(5q)을 동반한 골수형성이상 증후군, 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군, 미분류 골수형성이상 증후군, 또는 환 철적모구 및 혈소판 증가증을 동반한 골수형성이상 증후군/골수증식성 신생물인, 방법.

청구항 230

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항, 제228항 및 제229항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 골수형성이상 증후군인, 방법.

청구항 231

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 환 철적모구 양성 골수형성이상 증후군인, 방법.

청구항 232

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 비-환 철적모구 골수형성이상 증후군인, 방법.

청구항 233

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 조혈세포 말기 성숙의 결함과 연관된, 방법.

청구항 234

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 초기 조혈의 결함과 연관된, 방법.

청구항 235

제186항, 제188항, 제189항, 제207항, 제208항, 제221항, 제222항 및 제228항 내지 제234항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수형성이상 증후군은 저세포 골수와 연관된, 방법.

청구항 236

골수섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 237

제173항 내지 제236항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 에리쓰로포이에틴(EPO)을 사용한 치료에 잘 반응하지 않거나, EPO의 유해 효과에 민감성이거나, 적혈구 성숙제를 사용한 치료에 잘 반응하지 않는, 방법.

청구항 238

제173항 내지 제237항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적혈구형성 자극제(ESA)로 이전에 치료된 적이 있는, 방법.

청구항 239

제173항 내지 제237항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 없는, 방법.

청구항 240

제173항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 낮은 수혈 부담(transfusion burden)을 갖는, 방법.

청구항 241

제173항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 높은 수혈 부담을 갖는, 방법.

청구항 242

제173항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 수혈에 대한 대상체의 요구를 감소시키는, 방법.

청구항 243

폐 고혈압(pulmonary hypertension : PH)의 예방을 필요로 하는 대상체에서 PH를 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 244

PH 진행의 둔화 또는 저해를 필요로 하는 대상체에서 PH 진행을 둔화시키거나 저해하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 245

PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 246

PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 247

제243항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PH는 폐 동맥 고혈압(PAH)인, 방법.

청구항 248

제247항에 있어서, 상기 PAH는 특발성 PAH인, 방법.

청구항 249

제247항에 있어서, 상기 PAH는 유전성 PAH인, 방법.

청구항 250

제247항에 있어서, 상기 PAH는 HIV 감염, 주혈흡충증, 간 경화증, 선천성 심장 기형, 문맥 고혈압, 폐 정맥-폐색 질환, 폐 모세관 혈관종증, 결합 조직 장애, 자가면역 장애 또는 약물 사용 또는 남용과 연관된, 방법.

청구항 251

제243항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PH는 정맥성 PH인, 방법.

청구항 252

제251항에 있어서, 상기 정맥성 PH는 좌심실 수축기 기능장애, 좌심실 확장기 기능장애, 심장 판막증, 선천성 심근병증, 또는 선천성 또는 후천성 폐 정맥 협착증과 연관된, 방법.

청구항 253

제243항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PH는 저산소성 PH인, 방법.

청구항 254

제253항에 있어서, 상기 저산소성 PH는 만성 폐쇄성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 폐 섬유증, 폐포 저환기 장애, 높은 고도에 대한 만성 노출 또는 발달 이상과 연관된, 방법.

청구항 255

제243항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PH는 혈전색전성 PH인, 방법.

청구항 256

제255항에 있어서, 상기 혈전색전성 PH는 만성 혈전색전성 폐 고혈압, 폐 색전, 혈관육종, 동맥염, 선천성 폐 동맥 협착증 또는 기생충 감염과 연관된, 방법.

청구항 257

제243항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PH는 기타 PH인, 방법.

청구항 258

제257항에 있어서, 상기 기타 PH는 혈액학적 질환, 전신성 질환, 대사 장애, 폐 종양 혈전성 미세혈관병증, 섬유화 종격염, 만성 신부전 또는 분절성 폐 고혈압과 연관된, 방법.

청구항 259

제243항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 PH의 하나 이상의 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시키는, 방법.

청구항 260

제243항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 대상체의 심장에서 폐 혈관 재형성 또는 혈관 재형성을 감소시키는, 방법.

청구항 261

제243항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 우심실 비대를 감소시키는, 방법.

청구항 262

제243항 내지 제261항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 폐 혈관 저항성을 감소시키는, 방법.

청구항 263

제243항 내지 제262항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 6분 보행 시험에서의 수행능력을 개선시키는, 방법.

청구항 264

제243항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 골 손실을 감소시키는, 방법.

청구항 265

제243항 내지 제264항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 폐 동맥 근육화 또는 폐 동맥 벽 비후를 감소시키는, 방법.

청구항 266

제243항 내지 제265항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 우심실 보상을 감소시키는, 방법.

청구항 267

체지방의 감소를 필요로 하는 대상체에서 체지방을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 268

체중의 감소를 필요로 하는 대상체에서 체중을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 269

혈당의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈당을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 270

인슐린 감수성의 증가를 필요로 하는 대상체에서 인슐린 감수성을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 271

제267항 내지 제270항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 대사 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 272

대사 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 273

대상체에서 대사 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제11항 내지 제91항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제92항의 핵산 분자, 제93항의 벡터 또는 제96항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 274

제271항 내지 제273항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 질환은 노화-관련 대사 질환인, 방법.

청구항 275

제271항 내지 제273항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 질환은 치료-관련 대사 질환인, 방법.

청구항 276

제275항에 있어서, 상기 치료는 글루코코티코이드, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제, 삼환계 항우울제, 기분 안정제, 항정신병제, 또는 당뇨병 의약으로의 치료인, 방법.

청구항 277

제271항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 질환은 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병인, 방법.

청구항 278

제277항에 있어서, 상기 대사 질환은 비만인, 방법.

청구항 279

제277항에 있어서, 상기 대사 질환은 1형 당뇨병인, 방법.

청구항 280

제277항에 있어서, 상기 대사 질환은 2형 당뇨병인, 방법.

청구항 281

제267항 내지 제280항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 체중 및/또는 체중 증가 백분율을 감소시키는, 방법.

청구항 282

제267항 내지 제281항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 체지방 및/또는 체지방 백분율을 감소시키는, 방법.

청구항 283

제267항 내지 제282항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 음식 섭취 욕구에 영향을 미치지 않는, 방법.

청구항 284

제267항 내지 제283항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 지방증을 감소시키는, 방법.

청구항 285

제267항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 부고환 및 신장주위 지방 패드의 중량을 감소시키는, 방법.

청구항 286

제267항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 피하, 내장 및/또는 간 지방을 감소시키는, 방법.

청구항 287

제267항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 공복 인슐린 수준을 강하시키는, 방법.

청구항 288

제267항 내지 제287항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈당 수준을 강하시키는, 방법.

청구항 289

제267항 내지 제288항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 인슐린 감수성을 증가시키는, 방법.

청구항 290

제267항 내지 제289항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 글루코스 제거율을 증가시키는, 방법.

청구항 291

제267항 내지 제290항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈청 지질 프로파일을 개선시키는, 방법.

청구항 292

제267항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 인슐린 치료에 대한 필요성을 지연시키거나, 감소시키거나, 제거하는, 방법.

청구항 293

제267항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 제지방을 감소시키지 않는, 방법.

청구항 294

제97항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는, 방법.

청구항 295

제97항 내지 제125항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터 또는 약제학적 조성물은 근육 질량 및/또는 강도를 증가시키거나, 제지방을 증가시키거나, 상기 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 296

제126항 내지 제164항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터 또는 약제학적 조성물은 무기질 골 밀도를 증가시키거나, 골 흡수를 감소시키거나, 골 흡수율을 감소시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 형성률을 증가시키거나, 파골세포 활성을 감소시키거나, 골모세포 활성을 증가시키거나, 골 강도를 증

가시키거나, 골절 위험 또는 발생을 감소시키거나, 상기 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 297

제165항 내지 제172항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터 또는 약제학적 조성물은 섬유증을 감소시키거나, 섬유증을 예방하거나, 섬유증 발병 위험을 감소시키거나, 섬유증 발병을 지연시키거나, 섬유증 진행을 둔화시키거나 저해하거나, 섬유증을 치료하거나, 섬유증의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 섬유증 조직 또는 기관의 기능을 개선시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 298

제173항 내지 제196항, 제228항 내지 제242항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 또는 약제학적 조성물은 적혈구 수준을 증가시키거나, 헤모글로빈 수준을 증가시키거나, 적혈구 생산을 증가시키거나, 적혈구 수치를 증가시키거나, 헤마토크리트를 증가시키거나, 수혈 필요성을 감소시키거나, 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나, 초기 전구세포를 적혈구계로 동원하거나, 전적모구 수를 증가시키거나, 망상적혈구 수를 증가시키거나, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키거나, 초기 적혈구 전구세포 또는 전구체의 수를 증가시키거나, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 또는 전구세포의 진행을 촉진시키거나, 빈혈, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 299

제197항 내지 제214항, 제228항 내지 제242항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 또는 약제학적 조성물은 혈소판 수준을 증가시키거나, 혈소판 생산을 증가시키거나, 혈소판 수치를 증가시키거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키거나, 혈소판 감소증을 치료하거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 300

제215항 내지 제242항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 또는 약제학적 조성물은 호중구 수준을 증가시키거나, 호중구 생산을 증가시키거나, 호중구 수치를 증가시키거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하거나, 호중구 감소증을 치료하거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 301

제243항 내지 제266항 및 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 또는 약제학적 조성물은 PH를 예방하거나, PH 발병 위험을 감소시키거나, PH의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도를 감소시키거나, PH의 발병을 지연시키거나, PH의 진행을 둔화 또는 저해하거나, PH를 치료하거나, 폐 혈관 재형성을 감소시키거나, 심장에서 혈관 재형성을 감소시키거나, 우심실 비대를 감소시키거나, 폐 혈관 저항성을 감소시키거나, 6분 보행 시험 수행능력을 증가시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 302

제267항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 또는 약제학적 조성물은 체지방을 감소시키거나, 피하 지방의 양을 감소시키거나, 내장 및/또는 간 지방의 양을 감소시키거나, 지방증을 감

소시키거나, 부고환 및 신장주위 지방 패드의 중량을 감소시키거나, 체지방 백분율을 감소시키거나, 체중을 감소시키거나, 체중 증가 백분율을 감소시키거나, 공복 인슐린 수준을 감소시키거나, 혈당 수준을 감소시키거나, 인슐린 감수성을 증가시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 지방 세포의 증식을 감소시키거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하거나, LDL을 감소시키거나, 트라이글리세리드를 감소시키거나, 혈청 지질 프로파일을 개선시키거나, 인슐린 생합성 및/또는 β-세포로부터의 분비를 조절하거나, 인슐린 필요성을 지연시키거나, 연기하거나, 감소시키거나, 글루코스 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

청구항 303

제97항 내지 제302항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 혈관 합병증을 초래하지 않는, 방법.

청구항 304

제303항에 있어서, 상기 방법은 혈관 투과성 또는 누출을 증가시키지 않는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열목록**

[0002] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된 서열 목록을 포함한다. 2021년 3월 19일자로 작성된 ASCII 사본은 파일명이 51184-013WO4_서열 Listing_3.18.21_ST25이고, 크기가 420,883바이트이다.

배 경 기 술

[0003] 뒤시엔느 근육 이영양증(Duchenne muscular dystrophy: DMD), 안면견갑상완 근육 이영양증(facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD), 봉입체 근육염(inclusion body myositis: IBM) 및 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)은 수의근 운동을 조절하는 근육 및/또는 운동 뉴런의 쇠약 및 위축을 수반하는 근육 질환의 예이다. DMD는 X-연관 디스트로핀(dystrophin) 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기되며, 모든 골격근에서의 진행성 근육 퇴행 및 쇠약을 특징으로 한다. FSHD는 특히 안면, 어깨, 상완 및 하지의 골격근에 영향을 준다. IBM은 주로 대퇴의 근육, 및 손가락 및 손목 굽힘을 조절하는 팔 근육에 영향을 미치는 염증성 근육 질환이다. ALS는 운동 뉴런의 퇴행으로 인한 신체 전체에 걸친 강직성 근육, 근육 단일수축 및 근육 위축을 특징으로 하는 운동 뉴런 질환이다. 이러한 파괴적인 근육 질환을 보유하는 대상체의 치료 및 생존을 개선시키기 위한 노력들은 성공적이지 못했다.

[0004] 건강한 골은 골 파괴 및 골 성장 둘 다를 포함하는 일정한 재형성(remodeling)을 겪는다. 골 성장은 골모세포의 세포 유형에 의해 매개되는 반면, 파골세포는 골을 흡수한다. 순수 골 손실로 이어지는 동화 프로그램의 하향조절, 이화 시스템의 상향조절 또는 둘 다의 조합 중 어느 하나를 통해 이러한 시스템이 균형에서 벗어나는 경우, 병리상태가 발생한다. 따라서, 골 재형성에서의 균형을 조절하는 것은 골 손상의 치유를 촉진하는 데에는 물론, 골 질량 손실 및 골 탈무기질화(demineralization)와 연관된 골다공증과 같은 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0005] 골 손상은 연령- 또는 암-관련 골 손실, 유전적 이상, 또는 약물 치료의 부정적 부작용을 포함한 일련의 근본 원인들에 기인할 수 있다. 세계 보건 기구(World Health Organization)는 골다공증 단독으로 미국, 유럽 및 일본에서 7천 5백만명의 사람들이 영향을 받고 있어서, 골 손상의 상당한 위험 인자가 되고 있다고 추정한다. 일반적으로, 모든 골 손실이 그에 대한 효과적인 치료가 거의 존재하지 않는 병리학적 상태를 나타낸다. 그 대신, 치료는 직접적으로 골 성장을 촉진하고 골 밀도를 증가시키는 작용제보다는 부동화, 운동 및 식이 변경에 초점을 맞추고 있다. 골다공증과 관련하여, 에스트로겐, 칼시토닌, 비타민 K를 동반한 오스테오칼신, 또는 고용량의 식이 칼슘이 모두 치료 개재물로 사용되고 있다. 골다공증에 대한 다른 치료적 접근법에는 비스포스포네이트, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬 관련 단백질(PTHrP), 칼슘유사체, 스타틴, 동화 스테로이드, 란타넘 및 스트론튬 염, 및 나트륨 플루오라이드가 포함된다. 그러나, 이러한 치료제는 종종 바람직하지 않은 부작용과 연관된다.

[0006] 섬유증은 기관 또는 조직에서의 과도한 결합 조직의 형성이다. 손상(예를 들어, 부상)에 반응하여, 또는 면역

반응(예컨대, 염증 반응)의 일부로서 형성될 수 있는 결합 조직은 그것이 형성되는 기관 또는 조직의 구조 및 기능을 붕괴시킴으로써 조직 경직성의 증가를 발생시킬 수 있다. 섬유증은 특히 폐(예를 들어, 폐 섬유증, 낭성 섬유증), 간(예를 들어, 경화증), 심장(예를 들어, 심내막심근 섬유증 또는 심근 경색 후의 섬유증), 뇌(예를 들어, 아교세포 반흔 형성), 피부(예를 들어, 켈로이드의 형성), 신장(예를 들어, 신장 섬유증) 및 안구(예를 들어, 각막 섬유증)를 포함한 많은 신체 내 기관 및 조직에서 발생할 수 있으며; 소정의 의학적 치료(예를 들어, 화학요법, 방사선 치료법 및 수술)와 연관된 것으로 알려져 있다. 섬유증을 갖는 환자에 대해서는 제한된 치료 선택사항들이 존재하는데, 대부분의 치료가 삶의 질을 개선시키거나 질환 진행을 일시적으로 늦추는 데에 초점을 맞추고 있다.

[0007] 빈혈은 이환율 및 사망률 모두에 영향을 미치는 건강상의 결과를 갖는 전 세계적인 건강 문제이다. 미국에서만, 2003년부터 2012년까지 빈혈의 유병률이 거의 두배가 되었다. 빈혈의 증상은 피로, 쇠약, 숨참, 심계항진 및 감소된 인지 수행능력을 포함하며, 어린이, 임신한 여성, 가임 연령의 여성 및 노인이 최고의 빈혈 발병 위험을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 가장 일반적인 형태의 빈혈은 철 결핍성 빈혈이지만, 만성 질환, 혈 액 손실 및 적혈구 파괴에 의해서도 빈혈이 야기될 수 있다. 철 결핍성 빈혈은 철 보충제를 사용하여 치료될 수 있지만, 재생불량성 빈혈, 만성 질환의 빈혈 및 용혈성 빈혈과 같은 많은 다른 형태의 빈혈들은 혈액 수혈을 필요로 할 수 있다.

[0008] 혈소판 감소증은 혈액 내 혈소판(혈소판이라고도 함) 수치가 비정상적으로 낮은 것을 특징으로 하는 병태이며, 골수가 너무 적은 수의 혈소판을 생성하거나 너무 많은 혈소판이 파괴되거나 비대해진 비장 내에 축적될 때 발생한다. 혈소판 감소증이 있는 환자는 내부 또는 외부 출혈, 피부 아래 출혈 및/또는 타박상을 경험할 수 있다. 혈소판 감소증의 치료는 원인과 중증도에 따라 다르며 주로 출혈로 인한 사망이나 장애를 예방하는 데 중점을 둔다. 특정 유형의 혈소판 감소증(예를 들어, 면역 혈소판 감소증)은 코티코스테로이드를 사용하여 치료할 수 있지만 다른 유형의 혈소판 감소증은 비장절제술 또는 혈소판 수혈이 필요할 수 있다.

[0009] 호중구 감소증은 혈액 내 호중구 수가 비정상적으로 적은 것이 특징인 병태이다. 호중구는 전형적으로 혈류에 있는 모든 백혈구의 45% 내지 75%를 구성하며 감염에 대한 1차 방어 역할을 한다. 호중구의 수가 감소하면 감염 조절이 어려워지고 감염으로 사망할 위험이 증가할 수 있다. 중증 호중구 감소증이 있는 환자에서 감염은 빠르게 심각하거나 치명적이 될 수 있다. 항생제는 호중구 감소증 환자의 감염 치료에 사용되지만 호중구 감소증 자체의 치료는 제한적이며 주로 백혈구 생성을 자극하기 위해 집락 자극 인자와 같은 성장 인자의 사용을 포함한다. 수혈은 효과가 입증되지 않았다.

[0010] 골수형성이상 증후군(MDS)은 비효율적인 조혈을 특징으로 하는 골수 장애의 집합체이며, 종종 기능하는 혈구로 성숙할 수 없는 전구세포의 극적인 확장이 존재한다. 미국에서는, 매년 60,000 내지 170,000명의 MDS 환자가 보고되고, 15,000 내지 20,000건의 새로운 MDS 사례가 보고된다. MDS는 주로 노인에게 영향을 미치며, 진단 시 60세 이상인 환자가 대략 75%이다. 중간 생존 기간은 저위험 환자의 경우 약 9년에서 고위험 환자의 경우 1년 미만이다. 빈혈은 낮은 적혈구 생산으로 인해 MDS 환자에서 조혈이 비효율적일 때 가장 빈번한 결과이며 MDS 환자의 90%에 영향을 미친다. 또 다른 결과는 혈소판 감소증이다. MDS-연관 빈혈이 있는 환자는 일반적으로 적혈구 수혈 및 적혈구형성 자극제(ESA)로 치료되지만 이러한 치료는 승인되지 않다. MDS-연관 혈소판 감소증은 혈소판 수혈 및 혈소판-자극제로 치료된다.

[0011] 골수섬유증은 혈액 세포의 정상적인 생산을 방해하는 드문 유형의 골수암이다. 이것은 골수에 광범위한 반흔을 일으켜 중증 빈혈 및 낮은 혈소판 수로 이어질 수 있다. 골수섬유증의 증상은 피로, 골 통증, 쉽게 멍이 듬, 쉽게 출혈이 일어남 및 발열을 포함한다. 공격적이거나 고위험 골수섬유증이 있는 환자는 수혈 또는 골수 이식이 필요할 수 있다. 다른 치료 옵션은 안드로겐 요법 및 탈리도마이드 또는 관련 약물로의 치료와 같이 알려진 위험이 있는 요법을 포함한다. 중간 위험 골수섬유증 환자의 경우 치료는 일반적으로 증상 관리를 대상으로 한다.

[0012] 폐 고혈압(pulmonary hypertension : PH)은 폐와 심장 사이 혈관에서의 정상에 비해 더 높은 압력을 특징으로 하는 심각한 이상이다. PH는 하기 5종의 주요 유형으로 범주화될 수 있다: WHO 그룹 I 내지 V로도 공지된 동맥성(PAH), 정맥성(좌측 심장 질환에 이차적인 PH), 저산소성(폐 질환에 의해 야기되는 PH), 혈전색전성(만성 동맥 폐쇄, 예컨대, 혈액 응고물에 의해 야기되는 PH) 또는 기타(불분명하거나 다인성인 기전을 갖는 PH). PAH는 반흔형성으로 인한 폐에서의 소형 혈관의 폐쇄 또는 협소화에 의해 야기되는 폐 혈관에서의 증가된 압력을 특징으로 한다. 이는 폐를 통한 혈액 흐름에 대한 증가된 저항성으로 이어져, 심장의 우측이 더 많은 일을 하게 하며, 이는 심장 부전, 감소된 혈액 산소화 및 감소된 기대 수명으로 이어질 수 있다. PAH는 특발성(예를 들어, 확인 불가능한 원인을 가짐), 유전성(예를 들어, 종종 유전적 돌연변이로 인한 가족성임)일 수 있거나, 또는 약

물 사용(예를 들어, 메탐 페타민 또는 코카인 사용), 감염(예를 들어, HIV 감염 또는 주혈흡충증), 간의 경변증, 선천성 심장 이상, 또는 결합 조직/자가면역 장애(예를 들어, 피부경화증 또는 루푸스)와 관련될 수 있다. PH의 치료에는 혈관확장제, 항응고제 및 보충 산소가 포함되나, 이들 치료는 질환을 야기하는 생물학적 기전을 표적으로 하기 보다는 질환 증상을 관리한다.

[0013] 과체중은 2016년에 18세 이상 성인의 약 39%가 과체중이고, 세계 성인 인구의 약 13%가 비만인 것으로 밝혀지면서 세계 대부분에서 증가하는 문제이다. 내장 및 피하 소견의 증가는 다양한 기관의 기능장애를 일으킨다. 과체중은 당뇨병(예를 들어, 1형 및 2형 당뇨병), 심혈관 질환 및 여러 형태의 암을 포함한 다양한 합병증의 위험 요소이다. 인슐린 저항성은 또한 비만과 연관되며, 췌장 조직에서 인슐린의 증가된 양의 생성을 초래한다. 췌장 β 세포가 더 이상 수요를 충족하기에 충분한 인슐린을 생산할 수 없게 되면 고혈당증이 발생하고 2형 당뇨병이 발병한다. 비만에서 증가하는 지방세포가 이 과정에서 역할을 한다고 여겨진다. 비만 및 대사 질환의 만연에도 불구하고 이용 가능한 치료 옵션은 거의 없다.

[0014] 근육 질환, 골 질환, 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 골수섬유증, 골수형성이상 증후군, 섬유증, PH 및 대사 질환에 대한 새롭고 효과적인 치료법이 필요하다.

발명의 내용

[0015] 본 발명은 세포외 액티빈 수용체 유형 II(ActRII) 키메라를 포함하는 폴리펩타이드를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 도메인 단량체 또는 또 다른 잔기의 N- 또는 C-말단에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함한다. 상기 잔기는 아미노산 또는 다른 공유 결합에 의해 결합될 수 있으며, 폴리펩타이드의 안정성을 증가시킬 수 있다. Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 2개의 Fc 도메인 단량체 사이의 상호작용을 통해 이량체(예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체)를 형성할 수도 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는 근육의 쇠약 및 위축과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료 관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 제지방(lean mass), 근육 질량 및/또는 강도를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는 골 손상과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 골다공증(예를 들어, 일차성 골다공증 또는 이차성 골다공증), 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실(예를 들어, 화상 부상과 연관된 골 손실), 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실(low gravity-related bone loss), 또는 부동화(immobility)를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 골 질량 또는 골 무기질 밀도를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 폴리펩타이드는 적혈구 수준을 증가시키거나(예를 들어, 헤모글로빈 수준을 증가시키고/거나, 헤마토크리트를 증가시키고/거나 적혈구 수치를 증가시킴), 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 촉진시키거나 증가시키거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 초기 전구세포를 적혈구계로 동원시키거나, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 혈소판 수준을 증가시키거나(예를 들어, 혈소판 수치를 증가시키거나), 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 호중구 수준을 증가시키거나(예를 들어, 호중구 수치를 증가시키거나), 섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 섬유증을 예방하거나 감소시키거나, 폐 고혈압(예를 들어, 동맥, 정맥, 저산소성, 혈전색전성 또는 기타 폐 고혈압)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 폐 고혈압의 발병 또는 진행을 치료하거나, 예방하거나, 지연시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는 또한 대사 질환, 예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 체중을 감소시키거나, 체지방을 감소시키거나, 당 제거를 증가시키거나, 인슐린 감수성을 증가시키거나, 공복 인슐린 수준을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명의 폴리펩타이드는 근육의 쇠약 및 위축, 골 손상 또는 골 탈무기질화, 낮은 혈액 세포 수준(예를 들어, 낮은 헤모글로빈 수준, 낮은 헤마토크리트 및/또는 낮은 적혈구 수치), 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 낮은 혈소판 수치), 낮은 호중구 수준(예를 들어, 낮은 호중구 수치), 섬유증, 폐 고혈압(예를 들어, 동맥, 정맥, 저산소성, 혈전색전성 또는 기타 폐 고혈압) 또는 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)과 관련된 질환 또는 병태의 발병 위험이 있거나 이를 갖는 대상체에서 폴리펩타이드는 또한 마이오스타틴, 액티빈(예를 들어, 액티빈 A 및/또는 액티빈 B) 및/또는 골형성 단백질 9(BMP9) 신호 전달에 영향을 미치는 데 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명의 예시적인 실시형태를 하기 번호를 매긴 단락에 기재한다.

[0017] E1. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 폴리펩타이드로서, 키메라는 하기 중 어느 하나의 서열을 갖되:

[0018] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 1), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 2), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 3), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 4), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 5), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 6), GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 7),

[0019] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0020] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 8),

[0021] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0022] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 9), GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0023] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 10), GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSY FPEMEVTQPTS(서열번호 11), GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSY FPEMEVTQPTS(서열번호 12), GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSY FPEMEVTQPTS(서열번호 13), 및 GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSY FPEMEVTQPTS(서열번호 14), 상기 식에서, X$_1$은 D 또는 R이고, X$_2$는 I, F, E, D, Y, S, N, Q 또는 T이며, X$_3$은 N 또는 T이고, X$_4$는 A 또는 E이며, X$_5$는 T 또는 K이고, X$_6$은 E 또는 K이며, X$_7$은 E 또는 D이고, X$_8$은 N 또는 S이며, X$_9$는 Q, E, K, R, D 또는 N이고, 선택적으로 상기 키메라는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단되고, 상기 키메라는 제1 시스테인 전에 2개의 아미노산을 보유하는, 폴리펩타이드.

[0024] E2. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 폴리펩타이드로서, 키메라는 하기 중 어느 하나의 서열을 갖되:

[0025] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 15), GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 16), GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF SYFPEMEVTQPTS(서열번호 17), GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF

SYFPEMEVTQPTS(서열번호 18),
GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 19),
GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 20), 및
GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 21),

[0026] 상기 식에서, X$_1$은 D 또는 R이고, X$_2$는 I, F, E, D, Y, S, N, Q 또는 T이며, X$_3$은 N 또는 T이고, X$_4$는 A 또는 E이며, X$_5$는 T 또는 K이고, X$_6$은 E 또는 K이며, X$_7$은 E 또는 D이고, X$_8$은 N 또는 S이며, X$_9$는 Q, E, K, R, D 또는 N이고, 선택적으로 상기 키메라는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단되고, 상기 키메라는 제1 시스테인 전에 2개의 아미노산을 보유하는, 폴리펩타이드.

[0027] E3. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0028] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 1).

[0029] E4. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0030] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 2).

[0031] E5. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0032] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 3).

[0033] E6. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 4).

[0034] E7. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0035] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 5).

[0036] E8. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0037] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 6).

[0038] E9. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0039] GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKF
SYFPEMEVTQPTS(서열번호 7).

[0040] E10. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0041] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0042] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 8).

[0043] E11. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0044] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0045] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 9).

[0046] E12. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0047] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDD

[0048] X$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 10).

[0049] E13. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0050] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 11).

[0051] E14. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0052] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 12).

[0053] E15. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0054] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 13).

[0055] E16. E1에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0056] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 14).

[0057] E17. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0058] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 15).

[0059] E18. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:
GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 16).

[0060] E19. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:
GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 17).

[0061] E20. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0062] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 18).

[0063] E21. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0064] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 19).

[0065] E22. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0066] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 20).

[0067] E23. E2에 있어서, 키메라는 하기의 서열을 갖는, 폴리펩타이드:

[0068] GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 21).

[0069] E24. E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, X$_1$은 D인, 폴리펩타이드.

[0070] E25. E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, X_1은 R인, 폴리펩타이드.

[0071] E26. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 I인, 폴리펩타이드.

[0072] E27. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 F인, 폴리펩타이드.

[0073] E28. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 E인, 폴리펩타이드.

[0074] E29. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 D인, 폴리펩타이드.

[0075] E30. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 Y인, 폴리펩타이드.

[0076] E31. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 S인, 폴리펩타이드.

[0077] E32. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 N인, 폴리펩타이드.

[0078] E33. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 Q인, 폴리펩타이드.

[0079] E34. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, X_2는 T인, 폴리펩타이드.

[0080] E35. E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, X_3은 N인, 폴리펩타이드.

[0081] E36. E1 내지 E34 중 어느 하나에 있어서, X_3은 T인, 폴리펩타이드.

[0082] E37. E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, X_4는 A인, 폴리펩타이드.

[0083] E38. E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, X_4는 E인, 폴리펩타이드.

[0084] E39. E1 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, X_5는 T인, 폴리펩타이드.

[0085] E40. E1 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, X_5는 K인, 폴리펩타이드.

[0086] E41. E1 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, X_6은 E인, 폴리펩타이드.

[0087] E42. E1 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, X_6은 K인, 폴리펩타이드.

[0088] E43. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, X_7은 E인, 폴리펩타이드.

[0089] E44. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, X_7은 D인, 폴리펩타이드.

[0090] E45. E1 내지 E44 중 어느 하나에 있어서, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

[0091] E46. E1 내지 E44 중 어느 하나에 있어서, X_8은 S인, 폴리펩타이드.

[0092] E47. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 Q인, 폴리펩타이드.

[0093] E48. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 E인, 폴리펩타이드.

[0094] E49. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 K인, 폴리펩타이드.

[0095] E50. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 R인, 폴리펩타이드.

[0096] E51. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 D인, 폴리펩타이드.

[0097] E52. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, X_9는 N인, 폴리펩타이드.

[0098] E53. E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, X_5는 T이고, X_6은 E이며, X_7은 E이고, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

[0099] E54. E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, X_5는 T이고, X_6은 K이며, X_7은 E이고, X_8은 N인, 폴리펩타이드.

[0100] E55. E1 내지 E54 중 어느 하나에 있어서, X_2는 E이고, X_3은 T인, 폴리펩타이드.

[0101] E56. E1 내지 E54 중 어느 하나에 있어서, X_2는 I 또는 F이고, X_3은 N인, 폴리펩타이드.

[0102] E57. E56에 있어서, X_2는 I인, 폴리펩타이드.

[0103] E58. E56에 있어서, X_2는 F인, 폴리펩타이드.

[0104] E59. E1 또는 E2에 있어서, 키메라는 서열번호 22 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0105] E60. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 22의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0106] E61. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 23의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0107] E62. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 24의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0108] E63. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 25의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0109] E64. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 40의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0110] E65. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 41의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0111] E66. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 28의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0112] E67. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 42의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0113] E68. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 43의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0114] E69. E59에 있어서, 키메라는 서열번호 37의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0115] E70. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 하나의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0116] E71. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 2개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0117] E72. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 3개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0118] E73. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 4개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0119] E74. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 5개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0120] E75. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 6개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0121] E76. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 7개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0122] E77. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 8개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0123] E78. E1 내지 E69 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 9개의 아미노산의 결실에 의해서 N-말단으로부터 절단된, 폴리펩타이드.

[0124] E79. E1, E2 및 E70 내지 E78 중 어느 하나에 있어서, 키메라는 서열번호 111 내지 183 중 어느 하나의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0125] E80. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 111의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0126] E81. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 116의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0127] E82. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 117의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0128] E83. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 118의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0129] E84. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 119의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0130] E85. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 120의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0131] E86. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 121의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0132] E87. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 122의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0133] E88. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 126의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0134] E89. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 130의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0135] E90. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 142의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0136] E91. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 143의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0137] E92. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 146의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0138] E93. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 147의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0139] E94. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 150의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0140] E95. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 151의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0141] E96. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 152의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0142] E97. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 153의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0143] E98. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 154의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0144] E99. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 155의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0145] E100. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 156의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0146] E101. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 158의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0147] E102. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 159의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0148] E103. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 162의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0149] E104. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 163의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0150] E105. E79에 있어서, 키메라는 서열번호 164의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0151] E106. E1 내지 E105 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드(예를 들어, 키메라)는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 야생형 세포외 ActRIIA 또는 ActRIIB로부터의 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 초과의 아미노산)의 C-말단 연장을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0152] E107. E106에 있어서, C-말단 연장은 NP인, 폴리펩타이드.

[0153] E108. E106에 있어서, C-말단 연장은 NPVTPK(서열번호 104)인, 폴리펩타이드.

[0154] E109. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 Fc 도메인 단량체를 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0155] E110. E109에 있어서, Fc 도메인 단량체는 서열번호 48의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0156] E111. E109 또는 E110에 있어서, 폴리펩타이드는 이량체 폴리펩타이드를 형성하는, 폴리펩타이드.

[0157] E112. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 야생형 Fc 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0158] E113. E112에 있어서, 야생형 Fc 도메인은 서열번호 100 또는 서열번호 264의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0159] E114. E112 또는 E113에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 107 내지 110 및 서열번호 184 내지 263 중 어느 하나의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0160] E115. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 107의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0161] E116. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 108의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0162] E117. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 109의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0163] E118. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 110의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0164] E119. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 184의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0165] E120. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 189의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0166] E121. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 190의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0167] E122. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 191의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0168] E123. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 192의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0169] E124. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 193의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0170] E125. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 194의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0171] E126. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 195의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0172] E127. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 199의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0173] E128. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 200의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0174] E129. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 213의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0175] E130. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 214의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0176] E131. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 215의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0177] E132. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 216의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0178] E133. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 217의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0179] E134. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 218의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0180] E135. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 221의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0181] E136. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 222의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0182] E137. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 225의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0183] E138. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 226의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0184] E139. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 229의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0185] E140. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 230의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0186] E141. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 231의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0187] E142. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 232의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0188] E143. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 233의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0189] E144. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 234의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0190] E145. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 235의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0191] E146. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 236의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0192] E147. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 237의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0193] E148. E114에 있어서, 폴리펩타이드는 서열번호 238의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0194] E149. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 아미노산 치환을 함유하는 Fc 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0195] E150. E149에 있어서, Fc 도메인은 이량체를 형성하지 않는, 폴리펩타이드.

[0196] E151. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 알부민-결합 펩타이드를 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0197] E152. E151에 있어서, 알부민-결합 펩타이드는 서열번호 101의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0198] E153. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 피브로넥틴 도메인을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0199] E154. E153에 있어서, 피브로넥틴 도메인은 서열번호 102의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0200] E155. E1 내지 E108 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 링커에 의해서 폴리펩타이드의 C-말단(예를 들어, 키메라의 C-말단)에 융합된 인간 혈청 알부민을 더 포함하는, 폴리펩타이드.

[0201] E156. E155에 있어서, 인간 혈청 알부민은 서열번호 103의 서열을 갖는, 폴리펩타이드.

[0202] E157. E109 내지 E156 중 어느 하나에 있어서, 링커는 아미노산 스페이서인, 폴리펩타이드.

[0203] E158. E157에 있어서, 아미노산 스페이서는 GGG, GGGA(서열번호 49), GGGG(서열번호 51), GGGAG(서열번호 81), GGGAGG(서열번호 82), 또는 GGGAGGG(서열번호 83)인, 폴리펩타이드.

[0204] E159. E157에 있어서, 아미노산 스페이서는 GA, GS, GG, GGA, GGS, GGGS(서열번호 50), GGGGA(서열번호 52), GGGGS(서열번호 53), GGGGG(서열번호 54), GGAG(서열번호 55), GGSG(서열번호 56), AGGG(서열번호 57), SGGG(서열번호 58), GAGA(서열번호 59), GSGS(서열번호 60), GAGAGA(서열번호 61), GSGSGS(서열번호 62), GAGAGAGA(서열번호 63), GSGSGSGS(서열번호 64), GAGAGAGAGA(서열번호 65), GSGSGSGSGS(서열번호 66), GAGAGAGAGAGA(서열번호 67), GSGSGSGSGSGS(서열번호 68), GGAGGA(서열번호 69), GGSGGS(서열번호 70), GGAGGAGGA(서열번호 71), GGSGGSGGS(서열번호 72), GGAGGAGGAGGA(서열번호 73), 및 GGSGGSGGSGGS(서열번호 74), GGAGGGAG(서열번호 75), GGSGGGSG(서열번호 76), GGAGGGAGGGAG(서열번호 77), 및 GGSGGGSGGGSG(서열번호 78), GGGGAGGGGAGGGGA(서열번호 79), GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 80), AAAL(서열번호 84), AAAK(서열번호 85), AAAR(서열번호 86), EGKSSGSGSESKST(서열번호 87), GSAGSAAGSGEF(서열번호 88), AEAAAKEAAAKA(서열번호 89), KESGSVSSEQLAQFRSLD(서열번호 90), GENLYFQSGG(서열번호 91), SACYCELS(서열번호 92), RSIAT(서열번호 93), RPACKIPNDLKQKVMNH(서열번호 94), GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG(서열번호 95), AAANSSIDLISVPVDSR(서열번호 96), GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS(서열번호 97), EAAAK(서열번호 98), 또는 PAPAP(서열번호 99)인, 폴리펩타이드.

[0205] E160. E1 내지 E159 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드(예를 들어, ActRII 키메라-Fc 융합 단백질)은 적어도 7일의 혈청 반감기를 갖는, 폴리펩타이드.

[0206] E161. E1 내지 E160 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 야생형 ActRIIA 및/또는 야생형 ActRIIB(예를 들어, 야생형 세포외 ActRIIA 및/또는 ActRIIB)와 비교하여 하나 이상의 ActRII 리간드(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 GDF-11)에 대한 증가된 결합을 갖는, 폴리펩타이드.

[0207] E162. E1 내지 E161 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 야생형 ActRIIB(예를 들어, 야생형 세포외 ActRIIB)와 비교하여 골형성 단백질 9(BMP9, 예를 들어, 인간 BMP9)에 대한 감소된 결합을 갖는, 폴리펩타이드.

[0208] E163. E1 내지 E162 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴에 결합하고, (예를 들어, 야생형 세포외 ActRIIB와 비교하여) 인간 BMP9에 대한 감소된 또는 약한 결합을 갖는, 폴리펩타이드.

[0209] E164. E1 내지 E163 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 인간 BMP9에 실질적으로 결합하지 않는, 폴리펩타이드.

[0210] E165. E1 내지 E164 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 800pM 이하의 K_D로 인간 액티빈 A에 결합하는, 폴리펩타이드.

[0211] E166. E1 내지 E165 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 800pM 이하의 K_D로 인간 액티빈 B에 결합하는, 폴리펩타이드.

[0212] E167. E1 내지 E166 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드는 5pM 이상의 K_D로 인간 GDF-11에 결합하는, 폴리펩

타이드.

[0213] E168. E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자.

[0214] E169. E168의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

[0215] E170. E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 발현하는 숙주 세포로서, 숙주 세포는 E168의 핵산 분자 또는 E169의 벡터를 포함하되, 상기 핵산 분자 또는 벡터는 숙주 세포에서 발현되는, 숙주 세포.

[0216] E171. E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드의 제조 방법으로서, a) E168의 핵산 분자 또는 E169의 벡터를 함유하는 숙주 세포를 제공하는 단계, 및 b) 폴리펩타이드의 형성을 허용하는 조건 하에서 숙주 세포에서 핵산 분자 또는 벡터를 발현시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0217] E172. E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, 또는 E169의 벡터 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0218] E173. E172에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산 분자, 또는 벡터는 치료적 유효량으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0219] E174. 2개의 동일한 폴리펩타이드를 포함하는 작제물(예를 들어, 동종이량체)로서, 각각 Fc 도메인 단량체(예를 들어, 서열번호 48의 서열)의 N- 또는 C-말단에 융합된 E1 내지 E108 중 어느 하나의 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43 및 111 내지 183 중 어느 하나의 서열을 갖는 ActRII 키메라)를 포함하는, 작제물. 2개의 폴리펩타이드 내의 2개의 Fc 도메인 단량체는 상호작용하여 작제물에서 Fc 도메인을 형성한다.

[0220] E175. 2개의 상이한 폴리펩타이드를 포함하는 작제물(예를 들어, 이종이량체)로서, 각각 Fc 도메인 단량체(예를 들어, 서열번호 48의 서열)의 N- 또는 C-말단에 융합된 E1 내지 E108 중 어느 하나의 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43 및 111 내지 183 중 어느 하나의 서열을 갖는 ActRII 키메라)를 포함하는, 작제물. 2개의 폴리펩타이드 내의 2개의 Fc 도메인 단량체는 상호작용하여 작제물에서 Fc 도메인을 형성한다.

[0221] E176. 제지방의 증가를 필요로 하는 대상체에서 제지방을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0222] E177. 근육 질량의 증가를 필요로 하는 대상체에서 근육 질량을 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0223] E178. 근육 강도의 증가를 필요로 하는 대상체에서 근육 강도를 증가시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0224] E179. E176 내지 E178 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료-관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이것이 발병할 위험이 있는, 방법.

[0225] E180. 근육 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0226] E181. E180에 있어서, 근육 질환은 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료-관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축인, 방법.

[0227] E182. 근육의 쇠약 및 위축과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법)으로서, 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0228] E183. E182에 있어서, 질환 또는 병태는 신경근육 질환, 근감소증, 악액질, 불활동성 위축, 치료-관련 근육 손실 또는 위축, 저긴장도, 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위

축인, 방법.

[0229] E184. 신경근육 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0230] E185. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 신경근육 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 신경근육 질환인, 방법.

[0231] E186. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, DMD를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0232] E187. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, FSHD를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0233] E188. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, IBM를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0234] E189. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, ALS를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0235] E190. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 근감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 근감소증인, 방법.

[0236] E191. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 근감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0237] E192. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 불활동성 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 불활동성 위축인, 방법.

[0238] E193. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 불활동성 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0239] E194. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 치료-관련 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 치료-관련 근육 손실 또는 위축인, 방법.

[0240] E195. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 대상체 치료-관련 근육 손실 또는 불활동성 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0241] E196. E179, E181, E183, E194 및 E195 중 어느 하나에 있어서, 치료는 글루코코티코이드 치료, FGF-21 치료, GLP-1 치료, FGF-21- 또는 GLP-1-함유 치료제로의 치료, 비만대사 수술(bariatric surgery)(예를 들어, 위 우회술(gastric bypass), 암 요법(예를 들어, 화학요법 또는 방사선), 또는 비만 또는 2형 당뇨병에 대한 치료인, 방법.

[0242] E197. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 저긴장도를 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 저긴장도인, 방법.

[0243] E198. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 저긴장도를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0244] E199. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축인, 방법.

[0245] E200. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 대상체 저산소증과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0246] E201. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축인, 방법.

[0247] E202. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 대상체 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0248] E203. E179, E181 및 E183 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 악액질을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 악액질인, 방법.

[0249] E204. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 악액질을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0250] E205. E179, E181, E183, E203 및 E204 중 어느 하나에 있어서, 악액질은 암 악액질, HIV-관련 악액질, 심인성 악액질(예를 들어, 심장 부전과 연관된 악액질), 만성 신장 질환과 연관된 악액질, 또는 폐 악액질(예를 들어, COPD와 연관된 악액질)인, 방법.

[0251] E206. E176 내지 E205 중 어느 하나에 있어서, 방법은 근육 질량을 증가시키는, 방법.

[0252] E207. E176 내지 E206 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 제지방을 증가시키는, 방법.

[0253] E208. E176 내지 E207 중 어느 하나에 있어서, 방법은 근육 강도를 증가시키는, 방법.

[0254] E209. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법.

[0255] E210. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 골 흡수를 감소시키는 방법.

[0256] E211. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 골 형성을 증가시키는 방법.

[0257] E212. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 골 강도를 증가시키는 방법.

[0258] E213. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 골절의 위험 또는 발생을 감소시키는 방법.

[0259] E214. E209 내지 E213 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

[0260] E215. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0261] E216. E215에 있어서, 골 질환은 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관

련 골 손실인, 방법.

[0262] E217. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 골 손상과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법).

[0263] E218. E217항에 있어서, 질환 또는 병태는 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실인, 방법.

[0264] E219. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골다공증을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 골다공증인, 방법.

[0265] E220. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골다공증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0266] E221. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 불완전 골형성을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 불완전 골형성인, 방법.

[0267] E222. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 불완전 골형성을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0268] E223. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 골감소증인, 방법.

[0269] E224. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0270] E225. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골절을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 골절인, 방법.

[0271] E226. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골절을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0272] E227. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골암 또는 암 전이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나, 질환 또는 병태는 골암 또는 암 전이-관련 골 손실인, 방법.

[0273] E228. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0274] E229. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는파제트병을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 파제트병인, 방법.

[0275] E230. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 파제트병을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0276] E231. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 신장성 골형성장애를 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 신장성 골형성장애인, 방법.

[0277] E232. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 신장성 골형성장애를 갖거나 이의 발병

위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0278] E233. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 치료-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 치료-관련 골 손실인, 방법.

[0279] E234. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 치료-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0280] E235. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 식이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 식이-관련 골 손실인, 방법.

[0281] E236. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 식이-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0282] E237. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 저중력-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 저중력-관련 골 손실인, 방법.

[0283] E238. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 저중력-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0284] E239. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 부동성-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 부동성-관련 골 손실인, 방법.

[0285] E240. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 부동성-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0286] E241. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 신경근 질환-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 신경근 질환-관련 골 손실인, 방법.

[0287] E242. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 신경근 질환-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0288] E243. E179, E181, E183-E185, E214, E216, E218, E241 및 E242 중 어느 하나에 있어서, 신경근육 질환은 근육 이영양증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 자율 신경 장애, 보툴리눔 식중독, 샤르코 마리 투스병(CMT), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경증, 선천성 근무력증, 선천성 근병증, 경련근다발수축 증후군(cramp-fasciculation syndrome), 피부근염, 당뇨병성 신경병증, 말단 근병증, 디스트로핀병증, 내분비성 근병증, 국소 근육 위축, 글리코겐 축적병 유형 II, 길랭-바레 증후군, 유전성 강직성 하반신마비, 봉입체 근육염(IBM), 이삭 증후군, 컨스-세이어 증후군(Kearns-Sayre syndrome), 케네디병, 람버트-이튼 근무력 증후군, 대사성 근병증, 대사성 신경병증, 미토콘드리아 근병증, 운동 신경 질환, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, 근긴장성 이영양증, 괴사성 근병증, 신경근육긴장, 프리드라이히 운동실조증의 신경병증(neuropathy of Friedreich's Ataxia), 영양 신경병증, 말초 신경병증, 다발근염, 원발 측삭 경화증, 슈발츠-얌펠 증후군(Schwartz-Jampel Syndrome), 소섬유 신경병증, 척추 및 연수 근육 위축, 척수근 위축(SMA), 호흡 곤란 유형 1이 동반된 척수근 위축, 강직 인간 증후군, 독성 신경병증 또는 트로이어 증후군(Troyer syndrome)인, 방법.

[0289] E244. E243에 있어서, 신경근육 질환은 근육 이영양증인, 방법.

[0290] E245. E244에 있어서, 근육 이영양증은 뒤시엔느 근육 이영양증(DMD), 안면견갑상완 근육 이영양증(FSHD), 베커 근육 이영양증(Becker muscular dystrophy: BMD), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy: DM), 선천성 근육 이영양증, 지대근 이영양증(limb-girdle muscular dystrophy: LGMD), 원위근 이영양증(distal muscular dystrophy: DD), 눈인두성 근육 이영양증(oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) 또는 에머리-드라이푸스 근육 이영양증(Emery-Dreifuss muscular dystrophy: EDMD)인, 방법.

[0291] E246. E245에 있어서, 근육 이영양증은 DMD인, 방법.

[0292] E247. E245에 있어서, 근육 이영양증은 FSHD인, 방법.

[0293] E248. E245에 있어서, 근육 이영양증은 BMD인, 방법.

[0294] E249. E245에 있어서, 근육 이영양증은 DM인, 방법.

[0295] E250. E245에 있어서, 근육 이영양증은 LGMD인, 방법.

[0296] E251. E245에 있어서, 근육 이영양증은 DD인, 방법.

[0297] E252. E245에 있어서, 근육 이영양증은 OPMD인, 방법.

[0298] E253. E245에 있어서, 근육 이영양증은 EDMD인, 방법.

[0299] E254. E245에 있어서, 근육 이영양증은 선천성 근육 이영양증인, 방법.

[0300] E255. E254에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 선천성 근육 이영양증 타입 1A(MDC1A), 선천성 근육 이영양증 타입 1C(MDC1C), 선천성 근육 이영양증 타입 1D(MDC1D), 선천성 근육 이영양증 타입 1B(MDC1B), 후쿠야마 선천성 근육 이영양증(Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD), 근육-뇌-눈 질환(muscle-eye-brain disease: MEB), 워커-워버그 증후군(Walker-Warburg Syndrome: WWS), 강직성 척수근 이영양증(rigid spine muscular dystrophy: RSMD1), 울리히 선천성 근육 이영양증(UCMD) 또는 인테그린 7, 인테그린 9, 도킹 단백질 7, 라미닌 A/C, SECIS 결합 단백질 2, 또는 콜린 키나제 베타 내의 돌연변이와 연관된 근육 이영양증인, 방법.

[0301] E256. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MDC1A인, 방법.

[0302] E257. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MDC1B인, 방법.

[0303] E258. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MDC1C인, 방법.

[0304] E259. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MDC1D인, 방법.

[0305] E260. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 FCMD인, 방법.

[0306] E261. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 MEB인, 방법.

[0307] E262. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 WWS인, 방법.

[0308] E263. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 RSMD1인, 방법.

[0309] E264. E255에 있어서, 선천성 근육 이영양증은 UCMD인, 방법.

[0310] E265. E243에 있어서, 신경근육 질환은 CMT인, 방법.

[0311] E266. E243에 있어서, 신경근육 질환은 ALS인, 방법.

[0312] E267. E243에 있어서, 신경근육 질환은 SMA인, 방법.

[0313] E268. E243에 있어서, 신경근육 질환은 IBM인, 방법.

[0314] E269. E243에 있어서, 신경근육 질환은 중증 근육무력증인, 방법.

[0315] E270. E243에 있어서, 신경근육 질환은 다발성 경화증인, 방법.

[0316] E271. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 화상-유도 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 화상-유도 골 손실인, 방법.

[0317] E272. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 화상-유도 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0318] E273. E214, E216 및 E218 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 거식증-관련 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있거나 질환 또는 병태는 거식증-관련 골 손실인, 방법.

[0319] E274. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 화상-유도 골 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0320] E275. E214, E216 및 E218 내지 E220 중 어느 하나에 있어서, 골다공증은 일차성 골다공증인, 방법.

[0321] E276. E275에 있어서, 일차성 골다공증은 노화-관련 골다공증 또는 호르몬-관련 골다공증인, 방법.

[0322] E277. E214, E216 및 E218 내지 E220 중 어느 하나에 있어서, 골다공증은 이차성 골다공증인, 방법.

[0323] E278. E277에 있어서, 이차성 골다공증은 고정-유도 골다공증 또는 글루코코티코이드-유도 골다공증인, 방법.

[0324] E279. E214, E216, E218, E227 및 E228 중 어느 하나에 있어서, 암은 다발성 골수종인, 방법.

[0325] E280. E214, E216, E218, E233 및 E234 중 어느 하나에 있어서, 치료는 FGF-21 치료, GLP-1 치료, FGF-21- 또는 GLP-1-함유 치료제로의 치료, 암 요법(예를 들어, 화학요법 또는 방사선), 비만대사 수술(예를 들어, 위 우회술), 안드로겐 또는 에스트로겐 차단 요법, 또는 비만 또는 2형 당뇨병에 대한 치료인, 방법.

[0326] E281. E214, E216, E218, E235, 및 E236 중 어느 하나에 있어서, 식이-관련 골 손실은 구루병인, 방법.

[0327] E282. E209 내지 E281 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 골절 위험이 있는, 방법.

[0328] E283. E209 내지 E282 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에서 골 형성을 증가시키는, 방법.

[0329] E284. E209 내지 E283 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에서 골 흡수를 감소시키는, 방법.

[0330] E285. E209 내지 E284 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에서 골 손실을 감소시키는, 방법.

[0331] E286. E209 내지 E285 중 어느 하나에 있어서, 방법은 골모세포 활성 또는 골모세포형성을 증가시키는, 방법.

[0332] E287. E209 내지 E286 중 어느 하나에 있어서, 방법은 파골세포 활성을 감소시키거나 파골세포형성을 감소시키는, 방법.

[0333] E288. E209 내지 E287 중 어느 하나에 있어서, 방법은 골절 위험 또는 발생을 감소시키는, 방법.

[0334] E289. E209 내지 E288 중 어느 하나에 있어서, 방법은 골 강도를 증가시키는, 방법.

[0335] E290. E209 내지 E289 중 어느 하나에 있어서, 골은 피질골인, 방법.

[0336] E291. E209 내지 E289 중 어느 하나에 있어서, 골은 소주골인, 방법.

[0337] E292. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 감소 또는 예방하는 방법.

[0338] E293. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유증 진행을 둔화시키거나 저해하는 방법.

[0339] E294. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유증 발달 위험을 감소시키는 방법.

[0340] E295. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0341] E296. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 반전시키는 방법.

[0342] E297. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 섬유증 또는 섬유증과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법).

[0343] E298. E292 내지 E297 중 어느 하나에 있어서, 섬유증 또는 섬유증과 관련된 질환 또는 병태는 화학요법 약물-

유도 섬유증, 방사선-유도 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 질환과 관련된 섬유증), 각막 섬유증, 심장 섬유증, 골수 섬유증, 골수섬유증, 종격동 섬유증, 후복막 섬유증, 무릎관절섬유증, 골관절 섬유증, 조직 섬유증, 종양 간질, 섬유조직형성 종양, 수술성 유착, 비후성 반흔, 또는 켈로이드인, 방법.

[0344] E299. E292 내지 E297 중 어느 하나에 있어서, 섬유증 또는 섬유증과 관련된 질환 또는 병태는 상처, 화상, B형 또는 C형 간염, 지방간 질환, 주혈흡충 감염, 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환), 심장 질환, 황반 변성, 크론병, 망막 또는 유리체 망막병증, 전신성 또는 국소성 피부경화증, 아테롬성동맥경화증, 또는 재협착과 연관된 섬유증인, 방법.

[0345] E300. E292 내지 E298 중 어느 하나에 있어서, 섬유증은 만성 신장 질환으로부터 유래되는, 방법.

[0346] E301. E292 내지 E298 중 어느 하나에 있어서, 섬유증은 골수섬유증인, 방법.

[0347] E302. E298에 있어서, 조직 섬유증은 근육 조직, 피부 표피, 피부 진피, 힘줄, 연골, 췌장 조직, 자궁 조직, 신경 조직, 고환, 난소, 부신, 동맥, 정맥, 골수, 결장, 소장, 대장, 담관 및 내장으로 이루어진 군으로부터 선택된 조직에 영향을 주는 섬유증인, 방법.

[0348] E303. E292 내지 E302 중 어느 하나에 있어서, 방법은 섬유증 조직 또는 기관의 기능을 개선시키는, 방법.

[0349] E304. E292 내지 E303 중 어느 하나에 있어서, 방법은 섬유증의 발병 또는 진행을 둔화, 저해 또는 역전시키는, 방법.

[0350] E305. E292 내지 E304 중 어느 하나에 있어서, 방법은 섬유증의 하나 이상의 증상을 감소시키는(예를 들어, 빈도 또는 중증도를 감소시키는) 방법.

[0351] E306. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 수준을 증가시키는(예를 들어, 헤모글로빈 수준, 적혈구 수치, 또는 헤마토크리트) 방법.

[0352] E307. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 헤모글로빈 수준을 증가시키는 방법.

[0353] E308. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 수치를 증가시키는 방법.

[0354] E309. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 헤마토크리트를 증가시키는 방법.

[0355] E310. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 생산을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0356] E311. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화(예를 들어, 초기 또는 후기(예를 들어, 말기) 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화, 예를 들어, 초기 적혈구 전구세포, 예컨대, 집락 형성 단위-적혈구(CFU-E) 및 대집락 형성 단위(BFU-E)의 전적모구(proerythroblast), 망상적혈구, 또는 적혈구로의 성숙 및/또는 분화)를 촉진시키거나 증가시키는, 방법.

[0357] E312. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 전적모구(예를 들어, 전적모구 수 또는 전적모구 수치)를 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0358] E313. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대

상체에서 망상적혈구(예를 들어, 망상적혈구 수 또는 망상적혈구 수치)를 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0359] E314. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0360] E315. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 후기 적혈구 전구체 성숙(예를 들어, 말기 성숙, 예컨대, 망상적혈구의 적혈구로의 성숙 또는 적아세포의 망상적혈구 및/또는 적혈구로의 성숙)을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0361] E316. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키는 방법.

[0362] E317. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가(예를 들어, 초기 전구체 및/또는 전구세포 집단을 확장)시키는 방법.

[0363] E318. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구형성을 통해 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시키는 방법.

[0364] E319. E306 내지 E318 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 빈혈 또는 혈액 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

[0365] E320. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 낮은 적혈구 수준(예를 들어, 낮은 헤모글로빈 수준, 낮은 적혈구 수치, 또는 낮은 헤마토크리트)과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법).

[0366] E321. E320에 있어서, 질환 또는 병태는 빈혈 또는 혈액 손실인, 방법.

[0367] E322. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 빈혈을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0368] E323. E319, E321, 또는 E322에 있어서, 빈혈 또는 혈액 손실은 암(예를 들어,고형 종양, 예컨대, 유방암, 폐암, 결장암; 림프계의 종양, 예컨대, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종; 또는 조혈 시스템의 종양, 예컨대, 백혈병 또는 다발성 골수종), 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선), 골수섬유증 치료(예를 들어, JAK 저해제, 예컨대, 룩솔리티닙 또는 페드라티닙으로의 치료), 신장 질환 또는 부전(예를 들어, 만성 신장 질환 또는 급성 신장 질환 또는 부전), 골수형성이상 증후군, 지중해빈혈(예를 들어, α- 또는 β-지중해빈혈), 영양 결핍(예를 들어, 비타민 결핍, 예컨대, B-12 또는 엽산염 결핍), 의약에 대한 유해 반응, 비효율적 조혈, an 염증성 또는 자가면역 질환, 비장비대, 포르피린증, 혈관염, 용혈, 골수 결함, 골수 이식, 골수섬유증, 당뇨병, 간 질환(예를 들어, 급성 간 질환 또는 만성 간 질환), 출혈(예를 들어, 급성 또는 만성 출혈), 감염, 헤모글로빈병증, 약물 사용, 알코올 남용, 노화, 처그-스트라우스 증후군, 펠티 증후군, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 이식편대숙주병, 조혈 줄기 세포 이식, 골수 섬유증, 범혈구감소증, 순적혈구 무형성증, 쇤라인-헤노크 자색반, 슈와크만 증후군(예를 들어, 슈와크만-다이아몬드), 수혈 금기, 수술, 외상, 상처, 궤양, 요로 출혈, 소화관 출혈, 빈번한 혈액 공여, 또는 심한 월경 출혈과 연관된, 방법.

[0369] E324. E319 및 E321 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 만성 신장 질환은 만성 신장 질환으로부터 유래되는, 방법.

[0370] E325. E319 및 E321 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 빈혈은 골수형성이상 증후군과 연관된(예를 들어, 대상

체는 골수형성이상 증후군을 갖는), 방법.

[0371] E326. E319 및 E321 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 빈혈은 골수섬유증과 연관된(예를 들어, 대상체는 골수섬유증을 갖는), 방법.

[0372] E327. E319 및 E321 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 빈혈은 비효율적 조혈(예를 들어, 비효율적 적혈구형성)과 연관된, 방법.

[0373] E328. E319 내지 E321 내지 E323 중 어느 하나에 있어서, 빈혈은 재생불량성 빈혈, 철 결핍 빈혈, 비타민 결핍 빈혈, 만성 질환의 빈혈(염증의 빈혈이라고도 불림), 골수 질환과 연관된 빈혈, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈, 소적혈구성 빈혈, 저색소성 빈혈, 철적모구성 빈혈, 선천성 적혈구형성이상 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 판코니 빈혈, 또는 과량의 모세포를 동반한 불응성 빈혈인, 방법.

[0374] E329. E328에 있어서, 철적모구성 빈혈은 후천성 철적모구성 빈혈 또는 선천성 철적모구성 빈혈인, 방법.

[0375] E330. E329에 있어서, 철적모구성 빈혈은 선천성 철적모구성 빈혈인, 방법.

[0376] E331. E330에 있어서, 선천성 철적모구성 빈혈은 ALAS2, SLC25A38, FECH, GLRX5, HSPA9, HSCB, SLC25A38 또는 ABCB7 내의 돌연변이와 연관된, 방법.

[0377] E332. E330에 있어서, 선천성 철적모구성 빈혈은 PUS1, YARS2, LARS2, TRNT1, MT-ATP6, NDUFB11 또는 SLC19A2 내의 돌연변이 또는 mtDNA 돌연변이와 연관된, 방법.

[0378] E333. E306 내지 E332 중 어느 하나에 있어서, 방법은 적혈구 생산, 적혈구 수치, 헤모글로빈 수준, 헤마토크리트, (예를 들어, 초기 및/또는 후기 적혈구 전구세포의) 적혈구 전구세포 분화 및/또는 성숙, 후기 적혈구 전구체 성숙, 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원, 전적모구 수, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포 수(예를 들어, 초기 전구체 및/또는 전구세포 집단을 증가시킴), 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행 및/또는 망상적혈구 수를 증가시키는, 방법.

[0379] E334. E306 내지 E333 중 어느 하나에 있어서, 방법은 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키는, 방법.

[0380] E335. E306 내지 E334 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하기 전에 빈혈을 갖는 것으로 식별된, 방법.

[0381] E336. E306 내지 E334 중 어느 하나에 있어서, E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하기 전에 대상체를 빈혈을 갖는 것으로 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0382] E337. E306 내지 E336 중 어느 하나에 있어서, 방법은 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여한 후 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 및/또는 망상적혈구 수준을 평가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0383] E338. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 수준을 증가시키는(예를 들어, 혈소판 수치를 증가시키는) 방법.

[0384] E339. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 수치를 증가시키는 방법.

[0385] E340. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 생산을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0386] E341. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서(예를 들어, 혈소판을 생산하기 위해서) 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0387] E342. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대

상체에서 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키는 방법.

[0388] E343. E338 내지 E342 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

[0389] E344. 낮은 혈소판 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법)으로서, 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0390] E345. E344에 있어서, 질환 또는 병태는 혈소판 감소증인, 방법.

[0391] E346. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0392] E347. 거핵세포를 혈소판 생산을 촉진시키기에 효과적인 양의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터 또는 E174 또는 E175의 작제물과 접촉시킴으로써 혈소판 생산을 촉진시키는 방법.

[0393] E348. E347에 있어서, 접촉은 시험관내에서 수행되는, 방법.

[0394] E349. 대상체에게 E347 또는 E348의 방법에 의해서 생산된 혈소판을 투여함으로써, 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0395] E350. E343, E345, E346 및 E349 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수 결함, 골수형성이상 증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 골수섬유증 치료(예를 들어, JAK 저해제, 예컨대, 룩솔리티닙 또는 페드라티닙으로의 치료), 비효율적 조혈, 고세병, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 과도한 알코올 소비, 간 경화증, 암(예를 들어, 백혈병 또는 림프종), 자가면역 질환, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 비장 비대, 비타민 결핍, 암 치료, 혈전성 혈소판감소성 자반, 특발성 혈소판감소성 자반, 파종성 혈관내 응고, 용혈성 요독 증후군, 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 의약에 의한 혈소판 감소(의약-유도 혈소판 감소증, 예를 들어, 헤파린, 설파-함유 항생제, 예컨대, 반코마이신, 리팜핀 또는 트리메토프림, 또는 항경련제, 예컨대, 페니토인으로의 치료에 의해서 유발된 혈소판 감소증), 수혈에 의한 혈소판 희석, 조혈 줄기 세포 이식, 후천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 또는 수혈 금기와 연관된, 방법.

[0396] E351. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수형성이상 증후군과 연관된(예를 들어, 대상체는 골수형성이상 증후군을 갖는), 방법.

[0397] E352. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수섬유증과 연관된 방법(예를 들어, 대상체는 골수섬유증을 갖는 방법).

[0398] E353. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수 결함과 연관된, 방법.

[0399] E354. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수 이식과 연관된, 방법.

[0400] E355. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 암과 연관된, 방법.

[0401] E356. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선)과 연관된, 방법.

[0402] E357. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 조혈 줄기 세포 이식과 연관된, 방법.

[0403] E358. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 자가면역 질환과 연관된, 방법.

[0404] E359. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 수혈 금기와 연관된, 방법.

[0405] E360. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 골수섬유증 치료와 연관된, 방법.

[0406] E361. E343, E345, E346, E349 및 E350 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 비효율적 조혈과 연관된, 방법.

[0407] E362. E343, E345, E346 및, E349 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 가족성 혈소판 감소증인, 방법.

[0408] E363. E362에 있어서, 가족성 혈소판 감소증은 메이-헤글린 이상, 세바스티안 증후군, 펙트너 증후군, 엡스타인 증후군, 비스코트-알드리히 증후군, 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 혈소판 저장 풀 결핍, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 베르나르-술리에증후군, 폰빌레브란트병 유형 2B, ANKRD26-관련 혈소판 감소증, 혈소판감소성 요골 결여 증후군, 골수 악성종양과 연관된 가족성 혈소판(FPD/AML), 필라민-A 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증 또는 GATA-1 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증인, 방법.

[0409] E364. E343, E345, E346 및, E349 중 어느 하나에 있어서, 혈소판 감소증은 면역 혈소판 감소증인, 방법.

[0410] E365. E338 내지 E364 중 어느 하나에 있어서, 방법은 혈소판 수치, 혈소판 생산 및/또는 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키는, 방법.

[0411] E366. E338 내지 E365 중 어느 하나에 있어서, 방법은 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키는, 방법.

[0412] E367. E338 내지 E366 중 어느 하나에 있어서, 방법은 혈액 응고를 개선시키고/시키거나 출혈 사건을 감소시키고/시키거나(출혈 사건의 발생을 감소시킴) 대상체의 피부에서 출혈을 감소시키는, 방법.

[0413] E368. E338 내지 E347 및 E349 내지 E367 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물 또는 E347 또는 E348의 방법에 의해서 생산된 혈소판을 투여하기 전에 혈소판 감소증을 갖는 것으로 식별된, 방법.

[0414] E369. E338 내지 E347 및 E349 내지 E367 중 어느 하나에 있어서, 방법은 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물 또는 E347 또는 E348의 방법에 의해서 생산된 혈소판을 투여하기 전에 대상체를 혈소판 감소증을 갖는 것으로 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0415] E370. E338 내지 E347 및 E349 내지 E369 중 어느 하나에 있어서, 방법은 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물 또는 E347 또는 E348의 방법에 의해서 생산된 혈소판을 투여한 후에 대상체를 혈소판 수준을 평가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0416] E371. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 호중구 수치를 증가시키는(예를 들어, 혈소판 수치를 증가시키는) 방법.

[0417] E372. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 수치를 증가시키는 방법.

[0418] E373. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 호중구 생산을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0419] E374. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 촉진시키거나 증가시키는 방법.

[0420] E375. E371 내지 E374 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

[0421] E376. 낮은 호중구 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법)으로서, 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0422] E377. E376에 있어서, 질환 또는 병태는 호중구 감소증인, 방법.

[0423] E378. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0424] E379. E375, E377, 또는 E378에 있어서, 호중구 감소는 골수 결함, 골수형성이상 증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 비효율적 조혈, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 암(예를 들어, 백혈병), 비타민 결핍, 비장 비대, 자가면역 질환, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 암 치료, 의약(예를 들어, 과활동성 갑상선 치료에 사용되는 의약, 예컨대, 메티마졸 및 프로필티오우라실; 항생제, 예컨대, 반코마이신, 페니실린 G, 트리메토프림 및 옥사실린; 항바이러스 약물, 예컨대, 간시클로비어 및 발간시클로비어; 궤양성 대장염 또는 류마티스 관절염용 항염증의약, 예컨대, 설파살라진; 불규칙적인 심장 리듬을 치료하기 위해 사용되는 약물, 예컨대, 퀴니딘 및 프로카인아마이드; 항경련제, 예컨대, 페니토인과 발프로에이트; 항정신병제, 예컨대, 클로자핀; 또는 레바미솔)에 의한 호중구 감소, 염증, 조혈 줄기 세포 이식, 또는 수혈 금기와 연관된, 방법.

[0425] E380. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 골수형성이상 증후군과 연관된(예를 들어, 대상체는 골수형성이상 증후군을 갖는) 방법.

[0426] E381. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 골수섬유증과 연관된(예를 들어, 대상체는 골수섬유증을 갖는), 방법.

[0427] E382. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 골수 결함과 연관된, 방법.

[0428] E383. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 골수 이식과 연관된, 방법.

[0429] E384. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 암과 연관된, 방법.

[0430] E385. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선)와 연관된, 방법.

[0431] E386. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 조혈 줄기 세포 이식과 연관된, 방법.

[0432] E387. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 염증과 연관된, 방법.

[0433] E388. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 수혈 금기와 연관된, 방법.

[0434] E389. E375 및 E377 내지 E379 중 어느 하나에 있어서, 호중구 감소증은 비효율적 조혈과 연관된, 방법.

[0435] E390. E375, E377 또는 E378에 있어서, 호중구 감소증은 만성 특발성 호중구 감소증인, 방법.

[0436] E391. E375, E377 또는 E378에 있어서, 호중구 감소증은 가족성 호중구 감소증인, 방법.

[0437] E392. E391에 있어서, 가족성 호중구 감소증은 주기성 호중구 감소증, 만성 양성 호중구 감소증, 또는 중증선천성 호중구 감소증(예를 들어, 유전자 ELANE(SCN1과 연관됨), HAX1(SCN3과 연관됨), G6PC3(SCN4와 연관됨), GFI1(SCN2와 연관됨), CSF3R, WAS(X-관련 호중구 감소증/X-관련 SCN과 연관됨), CXCR4, VPS45A(SCN5와 연관됨) 또는 JAGN1 내의 돌연변이와 연관된 호중구 감소증)인, 방법.

[0438] E393. E371 내지 E392 중 어느 하나에 있어서, 방법은 호중구 수치, 호중구 생산 및/또는 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키는, 방법.

[0439] E394. E371 내지 E393 중 어느 하나에 있어서, 방법은 감염에 대한 대상체의 감수성을 감소시키는, 방법.

[0440] E395. E371 내지 E394 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하기 전에 호중구 감소증을 갖는 것으로 식별된, 방법.

[0441] E396. E371 내지 E394 중 어느 하나에 있어서, E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여하기 전에 대상체를 호중구 감소증을 갖는 것으로 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0442] E397. E371 내지 E396 중 어느 하나에 있어서, 방법은 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여한 후 호중구 수준

을 평가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0443] E398. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골수형성이상 증후군을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0444] E399. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골수형성이상 증후군을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 적혈구 수치를 증가시키고/시키거나, 헤모글로빈 수준을 증가시키고/시키거나, 헤마토크리트를 증가시키고/시키거나, 적혈구 생산을 증가시키고/시키거나, 적혈구 전구세포 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나 유도하고/하거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원을 촉진시키거나 증가시키고/시키거나, 전적모구를 증가시키고/시키거나, 초기 적혈구 전구체 수치를 증가시키고/시키거나(예를 들어, 초기 전구체 집단을 증가시킴), 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체의 진행을 촉진시키거나, 망상적혈구를 증가시키고/시키거나, 혈소판 수치를 증가시키고/시키거나, 혈소판 생산을 증가시키고/시키거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키거나, 호중구 수치를 증가시키고/시키거나, 호중구 생산을 증가시키고/시키거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 혈액 응고를 개선하고/하거나 출혈 사건을 감소시키고/시키거나 피부에서 출혈을 감소시키고/시키거나 감염에 대한 감수성을 감소시키는 방법.

[0445] E400. E323, E325, E350, E351, E379, E380, E398 및 E399 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 단계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-SLD), 다계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-MLD), 환 철적모구를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-RS, 이것은 단계통 이형성증(MDS-RS-SLD) 및 다계통 이형성증(MDS-RS-MLD)을 포함함), 고립성 결실 염색체 기형과 연관된 골수형성이상 증후군((고립성 결실(5q)을 동반한 골수형성이상 증후군)), 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-EB; 이것은 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군을 포함함 - 타입 1(MDS-EB-1) 및 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군 - 타입 2(MDS-EB-2)), 미분류 골수형성이상 증후군(MDS-U), 또는 환 철적모구 및 혈소판 증가증을 동반한 골수형성이상 증후군/골수증식성 신생물(MDS/MPN-RS-T)인, 방법.

[0446] E401. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-SLD인, 방법.

[0447] E402. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-MLD인, 방법.

[0448] E403. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-RS-SLD인, 방법.

[0449] E404. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-RS-MLD인, 방법.

[0450] E405. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 고립성 결실(5q)을 동반한 골수형성이상 증후군인, 방법.

[0451] E406. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-EB-1인, 방법.

[0452] E407. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-EB-2인, 방법.

[0453] E408. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS-U인, 방법.

[0454] E409. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E400 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 MDS/MPN-RS-T인, 방법.

[0455] E410. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E409 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 환 철적모구 양성 골수형성이상 증후군(RS 양성 MDS, 예를 들어, 대상체는 환 철적모구를 가짐)인, 방법.

[0456] E411. E410에 있어서, RS-양성 골수형성이상 증후군은 스플라이싱 인자 돌연변이와 연관된, 방법.

[0457] E412. E411에 있어서, 스플라이싱 인자 돌연변이는 스플라이싱 인자 3b 소단위 1(SF3B1)인, 방법.

[0458] E413. E323, E325, E350, E351, E379, E380, E398-E402 및 E405 내지 E409 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 비-환 철적모구 골수형성이상 증후군(비-RS, 예를 들어, 대상체는 환 철적모구가 없음)인 방법.

[0459] E414. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E413 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 골수형성이상 증후군(예를 들어, 개정된 국제 예후 점수 체계에 의해서 결정됨)인, 방법.

[0460] E415. E414에 있어서, 골수형성이상 증후군은 매우 낮은 위험 골수형성이상 증후군(예를 들어, 개정된 국제 예후 점수 체계에 의해서 결정됨)인, 방법.

[0461] E416. E414에 있어서, 골수형성이상 증후군은 낮은 위험 골수형성이상 증후군(예를 들어, 개정된 국제 예후 점수 체계에 의해서 결정됨)인, 방법.

[0462] E417. E414에 있어서, 골수형성이상 증후군은 중간 위험 골수형성이상 증후군(예를 들어, 개정된 국제 예후 점수 체계에 의해서 결정됨)인, 방법.

[0463] E418. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E417 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 말기 성숙의 결합과 연관된, 방법.

[0464] E419. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E417 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 초기 조혈(예를 들어, 전구세포의 수임 또는 분화)의 결함과 연관된, 방법.

[0465] E420. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E419 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 증가된 내인성 에리쓰로포이에틴 수준과 연관된, 방법.

[0466] E421. E323, E325, E350, E351, E379, E380 및 E398 내지 E420 중 어느 하나에 있어서, 골수형성이상 증후군은 저세포 골수와 연관된(예를 들어, 대상체는 저세포 골수를 가짐), 방법.

[0467] E422. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골수섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0468] E423. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 골수섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 적혈구 수치를 증가시키고/시키거나, 헤모글로빈 수준을 증가시키고/시키거나, 헤마토크리트를 증가시키고/시키거나, 적혈구 생산을 증가시키고/시키거나, 적혈구 전구세포 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나 유도하고/하거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원을 촉진시키거나 증가시키고/시키거나, 전적모구를 증가시키고/시키거나, 초기 적혈구 전구체 수치를 증가시키고/시키거나(예를 들어, 초기 전구체 집단을 증가시킴), 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체의 진행을 촉진시키거나, 망상적혈구를 증가시키고/시키거나, 혈소판 수치를 증가시키고/시키거나, 혈소판 생산을 증가시키고/시키거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키거나, 호중구 수치를 증가시키고/시키거나, 호중구 생산을 증가시키고/시키거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 혈액 응고를 개선하고/하거나 출혈 사건을 감소시키고/시키거나 피부에서 출혈을 감소시키고/시키거나 감염에 대한 감수성을 감소시키는 방법.

[0469] E424. E306 내지 E423 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 에리쓰로포이에틴(EPO)을 사용한 치료에 잘 반응하지 않거나, EPO의 유해 효과에 민감성이거나, 적혈구 성숙제를 사용한 치료에 잘 반응하지 않는, 방법.

[0470] E425. E306 내지 E424 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 적혈구형성 자극제(ESA)로 이전에 치료된 적이 있는, 방법.

[0471] E426. E306 내지 E424 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 적혈구형성 자극제(ESA)로 이전에 치료된 적이 없는, 방법.

[0472] E427. E306 내지 E426 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 낮은 수혈 부담(transfusion burden)을 갖는, 방법.

[0473] E428. E427에 있어서, 대상체는 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물로의 치료를 시작하기 전에 8주 이내에 1 내지

3 단위의 RBC(1 내지 3 RBC 수혈)를 제공받은 적이 있는, 방법.

[0474] E429. E427에 있어서, 대상체는 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물로의 치료를 시작하기 전에 8주 이내에 0 단위의 RBC(0 RBC 수혈)를 제공받은 적이 있는, 방법.

[0475] E430. E306 내지 E426 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 높은 수혈 부담을 갖는, 방법.

[0476] E431. E306 내지 E430 중 어느 하나에 있어서, 방법은 수혈에 대한 대상체 요구를 감소시키는(예를 들어, 부담을 감소시키는), 방법.

[0477] E432. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 폐 고혈압(PH)을 예방(예를 들어, 이의 발병을 예방)하는, 방법.

[0478] E433. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 PH 발병 위험을 감소시키는 방법.

[0479] E434. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 PH의 진행을 둔화시키거나 저해하는 방법.

[0480] E435. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법.

[0481] E436. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법.

[0482] E437. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 혈관 재형성을 감소시키는 방법.

[0483] E438. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 우심실 비대를 감소시키는 방법.

[0484] E439. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 폐 혈관 저항성을 감소시키는 방법.

[0485] E440. E432 내지 E439 중 어느 하나에 있어서, PH는 폐 동맥 고혈압(PAH)인, 방법.

[0486] E441. E440에 있어서, PAH는 특발성 PAH인, 방법.

[0487] E442. E440에 있어서, PAH는 유전성 PAH인, 방법.

[0488] E443. E440에 있어서, PAH는 HIV 감염, 주혈흡충증, 간 경화증, 선천성 심장 기형, 문맥 고혈압, 폐 정맥-폐색 질환, 폐 모세관 혈관종증, 결합 조직 장애, 자가면역 장애(예를 들어, 경피증 또는 루푸스), 또는 약물 사용 또는 남용(예를 들어, 코카인 또는 메탐페타민 사용)과 연관된, 방법.

[0489] E444. E432 내지 E439 중 어느 하나에 있어서, PH는 정맥성 PH인, 방법.

[0490] E445. E444에 있어서, 정맥성 PH는 좌심실 수축기 기능장애, 좌심실 확장기 기능장애, 심장 판막증, 선천성 심근병증, 또는 선천성 또는 후천성 폐 정맥 협착증과 연관된, 방법.

[0491] E446. E432 내지 E439 중 어느 하나에 있어서, PH는 저산소성 PH인, 방법.

[0492] E447. E446에 있어서, 저산소성 PH는 만성 폐쇄성 폐 질환(예를 들어, 폐기종), 간질성 폐 질환, 수면-장애성

호흡(예를 들어, 수면 무호흡), 폐 질환(예를 들어, 폐 섬유증), 폐포 저환기 장애, 높은 고도에 대한 만성 노출, 또는 발달 이상과 연관된, 방법.

[0493] E448. E432 내지 E439 중 어느 하나에 있어서, PH는 혈전색전성 PH인, 방법.

[0494] E449. E448에 있어서, 혈전색전성 PH는 만성 혈전색전성 폐 고혈압, 폐 색전, 혈관육종, 동맥염, 선천성 폐 동맥 협착증 또는 기생충 감염과 연관된, 방법.

[0495] E450. E432 내지 E439 중 어느 하나에 있어서, PH는 기타 PH인, 방법.

[0496] E451. E450에 있어서, 기타 PH는 혈액학적 질환(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 질환), 전신성 질환(예를 들어, 사르코이드증, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 림프관근종증, 신경섬유종증, 또는 혈관염), 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 고셰병, 또는 갑상선 질환), 폐 종양 혈전성 미세혈관병증, 섬유화 종격염, 만성 신부전, 또는 분절성 폐 고혈압과 연관된, 방법.

[0497] E452. E432 내지 E451 중 어느 하나에 있어서, 방법은 PH의 하나 이상의 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시키는(예를 들어, 숨참(호흡 곤란), 피로, 다리, 발, 배(복수) 또는 목의 붓기(예를 들어, 부종), 가슴 통증 또는 압력, 레이싱 펄스 또는 심장 항진, 입술 또는 피부의 청색 색상(청색증), 현기증 또는 실신 중 어느 하나의 중증도 또는 빈도를 감소시키는), 방법.

[0498] E453. E432 내지 E452 중 어느 하나에 있어서, 방법은 폐 혈관 재형성을 감소시키는, 방법.

[0499] E454. E432 내지 E453 중 어느 하나에 있어서, 방법은 심장에서 혈관 재형성을 감소시키는, 방법.

[0500] E455. E432 내지 E454 중 어느 하나에 있어서, 방법은 우심실 비대를 감소시키는, 방법.

[0501] E456. E432 내지 E455 중 어느 하나에 있어서, 방법은 폐 혈관 저항성을 감소시키는(예를 들어, 치료 전에 취한 측정치와 비교하여 폐 혈관 저항성을 감소시키는), 방법.

[0502] E457. E432 내지 E456 중 어느 하나에 있어서, 방법은 6분 보행 시험에서의 수행능력을 개선시키는(예를 들어, 치료 전에 취한 측정치와 비교하여 수행능력을 개선시키는), 방법.

[0503] E458. E432 내지 E457 중 어느 하나에 있어서, 방법은 골 손실을 감소시키는, 방법.

[0504] E459. E432 내지 E458 중 어느 하나에 있어서, 방법은 폐 동맥 근육화 또는 폐 동맥 벽 비후를 감소시키는, 방법.

[0505] E460. E432 내지 E459 중 어느 하나에 있어서, 방법은 우심실 보상을 감소시키는, 방법.

[0506] E461. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 체지방을 감소시키는 방법.

[0507] E462. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 체중을 감소시키는 방법.

[0508] E463. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈당을 감소시키는 방법.

[0509] E464. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 인슐린 감수성을 증가시키는 방법.

[0510] E465. E461 내지 E464 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 대사 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

[0511] E466. 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써 대사 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 방법).

[0512] E467. 대상체에게 치료적 유효량의 E1 내지 E167 중 어느 하나의 폴리펩타이드, E168의 핵산 분자, E169의 벡터, E174 또는 E175의 작제물 또는 E172 또는 E173의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 대사 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법.

[0513] E468. E465 내지 E467 중 어느 하나에 있어서, 대사 질환은 노화-관련 대사 질환인, 방법.

[0514] E469. E465 내지 E467 중 어느 하나에 있어서, 대사 질환은 치료-관련 대사 질환인, 방법.

[0515] E470. E469에 있어서, 치료는 글루코코티코이드(예를 들어, 글루코코티코이드, 예컨대, 프레드니손), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI, 예를 들어, 파록세틴, 미르타자핀, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 삼환계 항우울제(예를 들어, 아미트립틸린), 기분 안정제(예를 들어, 발프로산, 리튬), 항정신병제(예를 들어, 올란자핀, 클로르프로마진, 클로자핀), 또는 당뇨병 의약(예를 들어, 인슐린, 클로르프로파마이드)로의 치료인, 방법.

[0516] E471. E465 내지 E470 중 어느 하나에 있어서, 대사 질환은 비만, 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0517] E472. E471에 있어서, 대사 질환은 비만인, 방법.

[0518] E473. E471에 있어서, 대사 질환은 1형 당뇨병인, 방법.

[0519] E474. E471에 있어서, 대사 질환은 2형 당뇨병인, 방법.

[0520] E475. E461 내지 E474 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 체중 및/또는 체중 증가 백분율을 감소시키는, 방법.

[0521] E476. E461 내지 E475 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 체지방 및/또는 체지방 백분율을 감소시키는, 방법.

[0522] E477. E461 내지 E476 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 음식 섭취 욕구에 영향을 미치지 않는, 방법.

[0523] E478. E461 내지 E477 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 지방증을 감소시키는, 방법.

[0524] E479. E461 내지 E478 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 부고환 및 신장주위 지방 패드의 중량을 감소시키는, 방법.

[0525] E480. E461 내지 E479 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 피하, 내장 및/또는 간 지방을 감소시키는, 방법.

[0526] E481. E461 내지 E480 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 공복 인슐린 수준을 강하시키는, 방법.

[0527] E482. E461 내지 E481 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 혈당 수준을 강하시키는, 방법.

[0528] E483. E461 내지 E482 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 인슐린 감수성을 증가시키는, 방법.

[0529] E484. E461 내지 E483 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 글루코스 제거율을 증가시키는, 방법.

[0530] E485. E461 내지 E484 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체의 혈청 지질 프로파일을 개선시키는, 방법.

[0531] E486. E461 내지 E485 중 어느 하나에 있어서, 방법은 인슐린 치료에 대한 필요성을 지연시키거나, 감소시키거나, 제거하는, 방법.

[0532] E487. E461 내지 E486 중 어느 하나에 있어서, 방법은 제지방을 감소시키지 않는, 방법.

[0533] E488. E176 내지 E487 중 어느 하나에 있어서, 방법은 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는, 방법.

[0534] E489. E176 내지 E208, E243 내지 E270 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 근육 질량 및/또는 강도를 증가시키거나, 제지방을 증가시키거나, 상기 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0535] E490. E209 내지 E291 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성

물은 무기질 골 밀도를 증가시키거나, 골 흡수를 감소시키거나, 골 손실을 감소시키거나, 골 흡수율을 감소시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 형성률을 증가시키거나, 파골세포 활성을 감소시키거나, 골모세포 활성을 증가시키거나, 골 강도를 증가시키거나, 골절 위험 또는 발생을 감소시키거나, 상기 대상체에서 마이오스타틴, A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0536] E491. E292 내지 E305 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 섬유증을 감소시키거나, 섬유증 발병을 예방하거나, 섬유증 발병 위험을 감소시키거나, 섬유증 발병을 지연시키거나, 섬유증 진행을 둔화시키거나 저해하거나, 섬유증을 치료하거나, 섬유증의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 섬유증 조직 또는 기관의 기능을 개선시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0537] E492. E306 내지 E337, E398 내지 E431 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 적혈구 수준을 증가시키거나, 헤모글로빈 수준을 증가시키거나, 적혈구 생산을 증가시키거나, 적혈구 수치를 증가시키거나, 헤마토크리트를 증가시키거나, 수혈 필요성을 감소시키거나, 적혈구 전구세포(예를 들어, 초기 및/또는 말기 적혈구 전구세포)의 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나, 초기 전구세포를 적혈구계로 동원하거나, 망상적혈구를 증가시키건, 전적모구 수를 증가시키거나, 망상적혈구 수를 증가시키거나, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키거나, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 또는 전구세포의 진행을 촉진시키거나, 빈혈, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0538] E493. E338 내지 E370, E98 내지 E431 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물, 또는 약제학적 조성물은 혈소판 수준을 증가시키거나, 혈소판 생산을 증가시키거나, 혈소판 수치를 증가시키거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키거나, 혈액 응고를 개선시키거나, 출혈 사건을 감소시키거나, 피부에서 출혈을 감소시키거나, 혈소판 감소증을 치료하거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0539] E494. E371 내지 E431 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 호중구 수준을 증가시키거나, 호중구 생산을 증가시키거나, 호중구 수치를 증가시키거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하거나, 호중구 감소증을 치료하거나, 감염에 대한 감수성을 감소시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0540] E495. E432 내지 E460 및 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 PH를 예방하거나, PH 발병 위험을 감소시키거나, PH의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도를 감소시키거나, PH의 발병을 지연시키거나, PH의 진행을 둔화 또는 저해하거나, PH를 치료하거나, 폐 혈관 재형성을 감소시키거나, 심장에서 혈관 재형성을 감소시키거나, 우심실 비대를 감소시키거나, 폐 혈관 저항성을 감소시키거나, 6분 보행 시험 수행능력을 증가시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0541] E496. E461 내지 E488 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 작제물 또는 약제학적 조성물은 체지방을 감소시키거나, 피하 지방의 양을 감소시키거나, 내장 및/또는 간 지방의 양을 감소시키거나, 지방증을 감소시키거나, 부고환 및 신장주위 지방 패드의 중량을 감소시키거나, 체지방 백분율을 감소시키거나, 체중을 감소시키거나, 체중 증가 백분율을 감소시키거나, 공복 인슐린 수준을 감소시키거나, 혈당 수준을 감소시키거나, 인슐린 감수성을 증가시키거나, 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치거나, 지방 세포의 증식을 감소시키거나, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴의 이들의 수용체(예를 들어, 이들의 내인성 수용체)에 대한 결합을 감소시키거나 저해하거나, LDL을 감소시키거나, 트라이글리세리드

를 감소시키거나, 혈청 지질 프로파일을 개선시키거나, 인슐린 생합성 및/또는 β-세포로부터의 분비를 조절하거나, 인슐린 필요성을 지연시키거나, 연기하거나, 감소시키거나, 글루코스 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 투여되는, 방법.

[0542] E497. E176 내지 E496 중 어느 하나에 있어서, 방법은 대상체에서 혈관 합병증을 초래하지 않는, 방법.

[0543] E498. E497에 있어서, 방법은 혈관 투과성 또는 누출을 증가시키지 않는, 방법.

[0544] E499. E176 내지 E498 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

[0545] **정의**

[0546] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다. 본 명세서에 정의된 용어는 본 발명과 관련된 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 단수 용어는 단일 개체만을 지칭하기 위한 것이 아니라 설명을 위해 특정 예가 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본 명세서의 용어는 본 발명의 특정 실시형태를 설명하는 데 사용되지만, 그 사용은 청구범위에 요약된 경우를 제외하고는 본 발명을 제한하지 않는다.

[0547] 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 기재되어 있는 값의 10% 초과 또는 미만 내에 있는 값을 지칭한다.

[0548] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 값의 범위에 제공된 임의의 값은 상한 및 하한, 및 상한 및 하한 내에 포함된 임의의 값을 포함한다.

[0549] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "세포외 액티빈 수용체 유형 II(ActRII) 키메라", "세포외 ActRII 키메라" 및 "ActRII 키메라" 라는 용어는 단일 막관통 수용체 ActRIIB의 가용성 세포외 부분 및 단일 막관통 수용체 ActRIIA의 가용성 세포외 부분을 포함하는 펩타이드를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라는 세포외 ActRIIB의 N-말단 부분을 세포외 ActRIIA의 C-말단 부분에 연결시켜 서열이 연속적이 되도록 함으로써 생성된다(예를 들어, ActRIIB 서열이 중단된 위치에 ActRIIA 서열이 계속되고, 그 다음에 ActRIIA의 해당 위치에 위치된 아미노산에서 시작함). 세포외 ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIB(예를 들어, 하기에 제시된 서열번호 46의 서열의 볼드체 부분)와 비교하여 ActRIIB의 서열에 상응하는 키메라의 부분에 하나 이상의 아미노산 치환 및 야생형 세포외 ActRIIA(예를 들어, 하기에 제시된 서열번호 47의 볼드체 부분)와 비교하여 ActRIIA의 서열에 상응하는 키메라의 부분에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라는 또한 ActRIIB 또는 ActRIIA의 세포외 부분에 비해서 1 내지 9개 아미노산의 N-말단 절단을 가질 수 있다. 야생형, 인간 ActRIIB(서열번호 46) 및 야생형, 인간 ActRIIA(서열번호 47)의 서열이 하기에 기재되는데, 여기서 신호 펩타이드는 이탤릭체이고, 세포외 부분은 볼드체이다.

야생형 인간 ActRIIB(서열번호 46):

*MTAPWVALALLWGSLCAGS***GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS**
WRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV
TYEPPPTAPTLLTVLAYSLLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHEDPGPPP
PSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLMNDFVAVKIFPLQDKQSWQSEREIFSTPGMK
HENLLQFIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLKGNIITWNELCHVAETMSRGLSY
LHEDVPWCRGEGHKPSIAHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVRFEPGKPPGDTHGQVG
TRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMYAMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEEEIGQ
HPSLEELQEVVVHKKMRPTIKDHWLKHPGLAQLCVTIEECWDHDAEARLSAGCVEERVSL
IRRSVNGTTSDCLVSLVTSVTNVDLPPKESSI

[0550]

야생형, 인간 ActRIIA 전구체 단백질(서열번호 47):

*MGAAAKLAFAVFLISCSS***GAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFAT**
WKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT
SNPVTPKPPYYNILLYSLVPLMLIAGIVICAFWVYRHHKMAYPPVLVPTQDPGPPPPSPLLGLKPL
QLLEVKARGRFGCVWKAQLLNEYVAVKIFPIQDKQSWQNEYEVYSLPGMKHENILQFIGAEKRG
TSVDVDLWLITAFHEKGSLSDFLKANVVSWNELCHIAETMARGLAYLHEDIPGLKDGHKPAISHR
DIKSKNVLLKNNLTACIADFGLALKFEAGKSAGDTHGQVGTRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRID
MYAMGLVLWELASRCTAADGPVDEYMLPFEEEIGQHPSLEDMQEVVVHKKKRPVLRDYWQKH
AGMAMLCETIEECWDHDAEARLSAGCVGERITQMQRLTNIITTEDIVTVVTMVTNVDFPPKESSL

[0551]

[0552] 세포외 ActRII 키메라는 서열번호 1-43 중 어느 하나의 서열을 가질 수 있다. 특별한 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라는 서열번호 22 내지 43 중 어느 하나의 서열(표 2)을 갖는다.

[0553] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "N-말단 절단"라는 용어는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라()의 N-말단으로부터의 1 내지 9개의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산)의 결실을 지칭한다. N-말단 절단은 제1 시스테인 앞의 아미노산을 2개까지 제거할 수 있다(예를 들어, 제1 시스테인 앞의 2개의 아미노산(RE 또는 QE)은 N-말단 절단된 ActRII 키메라에서 유지된다).

[0554] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "링커"라는 용어는 2개 요소 사이의 연결부, 예컨대, 펩타이드 또는 단백질 도메인을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 모이어티에 융합된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열식별번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함할 수 있다. 이러한 모이어티는 폴리펩타이드의 안정성을 증가시키거나 약동학적 특성을 개선할 수 있다. 상기 잔기(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)는 링커에 의해 폴리펩타이드에 융합될 수 있다. 링커는 공유 결합 또는 스페이서일 수 있다. "결합"이라는 용어는 화학 결합, 예컨대, 아미드 결합 또는 다이설파이드 결합, 또는 화학 반응으로부터 생성되는 임의의 종류의 결합, 예컨대, 화학적 접합을 지칭한다. "스페이서"라는 용어는 2개 요소, 예컨대, 펩타이드 또는 단백질 도메인들 사이에 출현하여 2개 요소 사이에 간격 및/또는 유연성을 제공하는 잔기(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체) 또는 아미노산 서열(예를 들어, 1 내지 200개 아미노산 서열)을 지칭한다. 아미노산 스페이서는(예를 들어, 폴리펩타이드 백본을 통하여 이격된 펩타이드에 융합되는) 폴리펩타이드 일차 서열의 일부이다. 예컨대, Fc 도메인을 형성하는 2개 힌지 영역 사이에서의 다이설파이드 결합의 형성은 링커로 간주되지 않는다.

[0555] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "Fc 도메인"이라는 용어는 2개의 Fc 도메인 단량체의 이량체를 지칭한다. Fc 도메인은 적어도 C_H2 도메인 및 C_H3 도메인을 포함하는 인간 Fc 도메인에 대하여 적어도 80%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%의 서열 동일성)을 갖는다. Fc 도메인 단량체는 제2 및 제3 항체 불변 도메인(C_H2 및 C_H3)을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인 단량체는 힌지 도메인도 포함한다. Fc 도메인은 항원-인식 영역으로 작용할 수 있는 임의의 면역글로불린 부분, 예컨대, 가변 도메인 또는 상보성 결정 영역(CDR)은 포함하지 않는다. 야생형 Fc 도메인에서, 2개의 Fc 도메인 단량체는 2개 C_H3 항체 불변 도메인 사이의 상호작용은 물론, 2개 이량체화 Fc 도메인 단량체의 힌지 도메인들 사이에 형성되는 하나 이상의 다이설파이드 결합에 의해 이량체화된다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 통상적으로 "사멸된 Fc 도메인"의 것으로서 효과기 기능이 결핍되도록 돌연변이될 수 있다. 특정 실시형태에서, Fc 도메인 중 Fc 도메인 단량체 각각은 Fc 도메인과 Fcɣ 수용체 사이의 상호작용 또는 결합이 감소되도록 C_H2 항체 불변 도메인에 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인 이량체화를 감소시키거나 저해하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. Fc 도메인은 IgG, IgE, IgM, IgA 또는 IgD를 포함한 임의의 면역글로불린 항체 동형일 수 있다. 또한, Fc 도메인은 IgG 아형(예를 들어, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 또는 IgG4)일 수 있다. Fc 도메인은 비-자연 발생 Fc 도메인, 예컨대, 재조합 Fc 도메인일 수도 있다.

[0556] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "알부민-결합 펩타이드"라는 용어는 혈청 알부민에 대한 친화성이 있으며 이것에 결합하는 기능을 하는 12 내지 16개 아미노산의 아미노산 서열을 지칭한다. 알부민-결합 펩타이드는 상이

한 기원, 예컨대, 인간, 마우스 또는 래트의 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알부민-결합 펩타이드는 DICLPRWGCLW(서열번호 101)의 서열을 갖는다.

[0557] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "내인성"이라는 용어는 특정 생물체(예를 들어, 인간) 또는 생물체 내의 특정 위치(예를 들어, 기관, 조직, 또는 세포, 예컨대, 인간 세포, 예를 들어, 인간 적혈구, 혈소판, 호중구, 근육 세포)에서 자연적으로 발견되는 분자(예컨대, 폴리펩타이드, 핵산 또는 보조인자)를 기술한다.

[0558] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "피브로넥틴 도메인"이라는 용어는 예를 들어 인테그린과 같은 막-연장(membranespanning) 수용체 단백질, 및 콜라겐 및 피브린과 같은 세포외 매트릭스 성분에 결합하는 세포외 매트릭스의 고 분자량 당단백질 또는 그의 단편을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인은 유니프로트(UniProt) 식별번호: P02751 서열의 아미노산 610 내지 702를 갖는 피브로넥틴 유형 III 도메인(서열번호 102)이다. 다른 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인은 아드넥틴 단백질이다.

[0559] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "인간 혈청 알부민"이라는 용어는 인간 혈장에 존재하는 알부민 단백질을 지칭한다. 인간 혈청 알부민은 혈액에 가장 풍부한 단백질이다. 그것은 혈액 혈청 단백질의 약 절반을 구성한다. 일부 실시형태에서, 인간 혈청 알부민은 유니프로트 식별번호: P02768(서열번호 103)의 서열을 갖는다.

[0560] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "융합된"이라는 용어는 화학적 접합, 재조합 수단 및 화학 결합, 예컨대, 아미드 결합을 포함한 수단에 의한 2개 이상 요소, 성분 또는 단백질 도메인, 예컨대, 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 조합 또는 결합을 기술하는 데에 사용된다. 예를 들어, 일렬 연속된 단일 펩타이드 2개는 화학적 접합, 화학 결합, 펩타이드 링커 또는 임의의 다른 공유 연결 수단을 통하여 융합되어 하나의 연속되는 단백질 구조, 예컨대, 폴리펩타이드를 형성할 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드의 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 링커에 의해 모이어티(예를 들어 Fc 도메인 단량체(예를 들어, 서열번호 48의 서열), 야생형 Fc 도메인(예를 들어, 서열번호 100 또는 서열번호 264의 서열), 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드(예를 들어, 서열번호 101의 서열), 피브로넥틴 도메인(예를 들어, 서열번호 102의 서열) 또는 인간 혈청 알부민(예를 들어, 서열번호 103의 서열))의 N- 또는 C-말단에 일렬 연속으로 융합될 수 있다. 예를 들어, 세포외 ActRII 키메라는 펩타이드 링커에 의해 잔기(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)에 융합되는데, 펩타이드 링커의 N-말단은 화학 결합, 예컨대, 펩타이드 결합을 통하여 세포외 ActRII 키메라의 C-말단에 융합되며, 펩타이드 링커의 C-말단은 화학 결합, 예컨대, 펩타이드 결합을 통하여 잔기(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)의 N-말단에 융합된다.

[0561] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "골 무기질 밀도(BMD)", "골 밀도" 및 "골 질량"이라는 용어는 골 조직에서의 골 무기질(예를 들어, 칼슘) 양의 척도를 지칭한다. BMD는 당업자에게 공지된 충분히 확립되어 있는 임상 기술에 의해(예를 들어, 단일-1 또는 이중-에너지 광자 또는 X-선 흡수측정법에 의해) 측정될 수 있다. BMD의 개념이 골 부피 당 무기질의 질량에 관한 것이기는 하지만, 임상적으로는 영상화시 골 표면 제곱 센티미터 당 광학 밀도에 따른 대체물에 의해 그것이 측정된다. BMD 측정치는 임상 의료에서 골다공증 및 골절 위험의 간접 지표로 사용되고 있다. 일부 실시형태에서, BMD 시험 결과는 T-점수로 제공되는데, 여기서 T-점수는 건강한 30-세-연령의 성인의 이상적이거나 최대한인 골 무기질 밀도와 비교한 대상체의 BMD를 나타낸다. 0의 점수는 BMD가 건강한 젊은 성인의 정상적인 참조 값과 동일하다는 것을 나타낸다. 대상체의 측정된 BMD와 건강한 젊은 성인의 참조 값 사이의 차이는 표준 편차 단위(SD)로 측정된다. 이에 따라, +1 SD와 -1 SD 사이의 T-점수는 정상적인 BMD를 나타낼 수 있으며, -1 SD와 -2.5 SD 사이의 T-점수는 낮은 골 질량(예를 들어, 골감소증)을 나타낼 수 있고, -2.5 SD 미만의 T-점수는 골다공증 또는 중증 골다공증을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 환자는 낮은 골 질량(예컨대, -1 SD 내지 -2.5 SD의 T-점수)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 환자는 골다공증(예를 들어, -2.5 SD 미만의 T-점수)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는

세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터의 투여는 BMD를 증가시킴으로써 대상체를 치료한다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예컨대, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터의 투여는 대상체의 BMD를 증가시킴으로써, 대상체의 T-점수 증가를 발생시킨다(예를 들어, 0.1 이상, 0.2 이상, 0.3 이상, 0.4 이상, 0.5 이 상, 1.0 이상 또는 2.0 이상의 대상체 T-점수 증가를 발생시킴).

[0562] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "골 강도"라는 용어는 골 무기질 밀도 이외의 골 품질에 의해 측정되는 골의 측정치를 지칭한다. 골 품질은 골 형상구조, 미세구조, 및 성분 조직의 특성에 의해 영향을 받는다. 골 강도는 골의 골절 위험을 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0563] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "골 질환"이라는 용어는 골 손상(예를 들어, 골 무기질 밀도의 감소, 골 강도의 감소 및/또는 골 손실)을 특징으로 하는 병태를 지칭한다. 이러한 질환 또는 병태는 골모세포 및/또는 파골세포 활성의 불균형(예를 들어, 골 재흡수의 증가 또는 골 형성의 감소)에 의해 야기될 수 있다. 골 질환은 일차성 골다공증, 이차성 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실(예를 들어, 다발성 골수종과 연관된 골 손실), 파제트병, 신장성 골형성장애, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실(예를 들어, 화상 부상과 연관된 골 손실), 거식증-관련 골 손실, 치료-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 및 부동성-관련 골 손실을 포함한다.

[0564] 본 명세서에 사용되는 바와 같이,"신경근 질환-관련 골 손실"이라는 용어는 신경근육 질환을 갖는 대상체에서 발생하는 골 손실을 지칭한다. 좋지 않은 뼈 건강은 종종 신경근육 질환을 갖는 환자에 대해서 상당한 문제이다. 예를 들어, 골 무기질 밀도 결핍 및 골절 발생률 증가는 DMD, ALS 및 SMA와 같은 질환의 잘 알려진 임상 결과이다.

[0565] 본 명세서에 사용된 "골 재형성" 또는 "골 대사"라는 용어는 오래된 뼈의 개별 부분을 새로 합성된 단백질 기질 패킷으로 대체함으로써 골 강도 및 이온 항상성을 유지하는 과정을 지칭한다. 뼈는 파골세포에 의해 재흡수되고 골화라고 하는 과정에서 골모세포에 의해 침착된다. 골세포 활동은 이 과정에서 핵심적인 역할을 한다. 골 질량 감소를 초래하는 병태는 흡수 증가 또는 골화 감소로 인해 발생할 수 있다. 건강한 개체에서, 어린 시절에 골 형성이 흡수를 능가한다. 노화 과정이 진행됨에 따라 흡수가 형성을 초과한다. 골 흡수율은 또한 폐경과 관련된 에스트로겐 결핍으로 인해 폐경 후 노년 여성에서 일반적으로 훨씬 더 높다.

[0566] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "골 흡수" 또는 "골 이화 활성"이라는 용어는 파골세포가 뼈의 조직을 분해하고 미네랄을 방출하여 미네랄(예를 들어, 칼슘)이 뼈 조직에서 혈액으로 전달되는 과정을 의미한다. 골 흡수율의 증가는 폐경 후 여성을 포함하여 노화와 관련이 있다. 골흡수율이 높거나 골화율을 초과하는 골흡수율은 골감소증 및 골다공증을 포함한 골 무기질 밀도 감소와 같은 골 장애와 연관되며, 골 손실을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되어, 대상체에서 골 흡수(예를 들어, 대상체에서 골 흡수의 양 또는 비율)를 감소시킨다(예를 들어, 골 손실을 감소시킨다).

[0567] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "골 형성", "골화", "골형성" 또는 "골 동화 활성"이라는 용어는 골모세포에 의해 새로운 골 조직을 형성하는 과정을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되어, 골 형성을 증가시킨다(예를 들어, 대상체에서 골 형성 또는 골형성의 양 또는 속도를 증가시킨다). 감소된 골 형성 속도 또는 골 흡수 속도를 초과하는 골 형성 속도는 골 손실을 초래할 수 있다.

[0568] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "증가시키는 것" 및 "감소시키는 것"이라는 용어는 그것을 조절하여 각각 참조에 비해 더 크거나 더 적은 양의 측정기준의 기능, 발현 또는 활성을 발생시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에서의 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 본 발명의 폴리펩타이드의 투여 후, 본 명세서에 기재된 바와 같은 측정기준의 마커(예를 들어, 제지방)의 양은 투여 전 마커의 양에 비해 대상체에서 증가되거나 감소될 수 있다. 일반적으로, 측정기준은 투여 후 투여가 언급되는 효과를 나타내었을 시점, 예를 들어, 치료 요법이 개시된 후 적어도 1주, 1개월, 3개월 또는 6개월에 측정된다.

[0569] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "섬유증"이라는 용어는 과도한 섬유질 결합 조직 형성의 병리학적 과정을 지칭한다. 섬유증은 임의의 특정 조직에서의 섬유모세포 축적, 및 정상적인 침착을 넘어서는 콜라겐 침착을 특징으로 한다. 조직의 염증 또는 손상에 반응하여, 근처의 섬유모세포는 상처로 이동하여, 증식한 후, 다량의 콜라겐성 세포외 매트릭스를 생성시킬 수 있다. 손상에 반응하여 섬유증이 발생하는 경우, "흉터형성"이라는 용어가 동의어로 사용될 수 있다. 섬유증은 예를 들어, 폐, 피부, 간, 신장, 심장, 눈, 힘줄, 연골, 췌장 조직, 자궁 조직, 신경 조직, 고환, 난소, 부신, 동맥, 정맥, 골수, 결장, 소장 및 대장, 담관, 및 내장을 포함한 많은 신체 조직에서 발생할 수 있다.

[0570] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폐 고혈압" 또는 "PH"라는 용어는 심장과 폐 사이 혈압의 증가를 특징으로 하는 질환을 지칭하는 것으로서, 폐 동맥(폐 동맥 고혈압), 폐 정맥 또는 폐 모세관에서의 혈압의 증가를 포함할 수 있다. 폐 고혈압은 수많은 증상들, 숨참(호흡 곤란), 피로, 다리, 발, 배(복수) 또는 목의 붓기(예를 들어, 부종), 가슴 통증 또는 압력, 레이싱 펄스 또는 심계항진, 입술 또는 피부의 청색 색상(청색증), 현기증 또는 실신을 나타낼 수 있다. PH는 또한 운동 내성 감소를 특징으로 하며, 심장 부전으로 이어질 수 있다.

[0571] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폐 동맥 고혈압" 또는 "PAH"라는 용어는 종종 흉터형성, 그리고 폐 동맥 혈압의 증가에 의해 야기되는 소형 폐 동맥에서의 협소화 또는 폐쇄를 특징으로 하는 형태의 폐 고혈압을 지칭한다. PAH는 WHO 그룹 I PH로도 알려져 있다. PAH는 정상적인 폐 동맥 모세관 쐐기 압력을 동반한 휴지 시 25 mmHg를 초과하는 평균 폐 동맥 압력의 폐 동맥에서의 혈압 증가를 기준으로 진단될 수 있다. PAH는 모두 활동 시 악화되는 숨참, 현기증, 실신 및 기타 증상으로 이어질 수 있다. PAH는 운동 내성의 현저한 감소 및 심장 부전을 동반한 심각한 질환일 수 있다. 두 가지 주요 유형의 PAH에는 특발성 PAH(예를 들어, 선행 요인이 확인되어 있지 않은 PAH) 및 유전성 PAH(예를 들어, BMPR2, ALK1, SMAD9, 카베올린 1, KCNK3 또는 EIF2AK4에서의 돌연변이와 연관된 PAH)가 포함된다. 가족성 PAH 사례 중 70%에서, BMPR2 유전자에 돌연변이가 위치한다. PAH 발병의 위험 인자에는 PAH 가족력, 약물 사용(예를 들어, 메탐페타민 또는 코카인 사용), 감염(예를 들어, HIV 감염 또는 주혈흡충증), 간 경화증, 선천성 심장 이상, 문맥 고혈압, 폐 정맥-폐색 질환, 폐 모세관 혈관종증, 또는 결합 조직/자가면역 장애(예를 들어, 피부경화증 또는 루푸스)가 포함된다.

[0572] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "정맥성 폐 고혈압" 및 "정맥성 PH"라는 용어는 좌심장 질환에 부수하는 형태의 폐 고혈압을 지칭한다. 정맥성 PH는 WHO 그룹 II PH로도 알려져 있다. 정맥성 PH는 좌심실 수축기 기능장애(예를 들어, 좌 심실의 부전), 좌심실 확장기 기능장애, 판막성 심장 질환(예를 들어, 승모 판막 또는 대동맥 판막 질환), 선천성 심근병증, 또는 선천성/후천성 폐 정맥 협착증과 연관되거나 그에 의해 야기될 수 있다.

[0573] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "저산소성 폐 고혈압" 및 "저산소성 PH"라는 용어는 폐 질환 또는 만성 저산소증에 기인하는 형태의 폐 고혈압을 지칭한다. 이와 같은 형태의 PH는 WHO 그룹 III PH로도 알려져 있다. 저산소성 PH는 만성 폐쇄성 폐 질환(예를 들어, 공기증), 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡(예를 들어, 수면 무호흡), 폐 질환(예를 들어, 폐 섬유증), 폐포 저환기 장애, 높은 고도에의 만성 노출 또는 발달 이상과 연관되거나 그에 의해 야기될 수 있다.

[0574] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈전색전성 폐 고혈압" 및 "혈전색전성 PH"라는 용어는 만성 동맥 폐쇄(예를 들어, 혈액 응고물)와 관련되어 있는 형태의 폐 고혈압을 지칭한다. 혈전색전성 PH는 WHO 그룹 IV PH로도 알려져 있다. 혈전색전성 PH는 만성 혈전색전성 폐 고혈압, 또는 기타 폐 동맥 폐쇄(예를 들어, 폐 색전, 혈관육종, 동맥염, 선천성 폐 동맥 협착증 또는 기생충 감염)와 연관되거나 그에 의해 야기될 수 있다.

[0575] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "기타 폐 고혈압" 및 "기타 PH"라는 용어는 불분명하거나 다인성인 기전을 갖는 형태의 폐 고혈압을 지칭한다. 이와 같은 형태의 PH는 WHO 그룹 V PH로 범주화되어 있다. 기타 PH는 혈액학적 질환(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 질환), 전신성 질환(예를 들어, 사르코이드증, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 림프관근종증, 신경섬유종증 또는 혈관염), 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 고셰병 또는 갑상선 질환), 폐 종양 혈전성 미세혈관병증, 섬유화 종격염, 만성 신장 부전 또는 분절성 폐 고혈압과 연관되거나 그에 의해 야기될 수 있다.

[0576] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "적혈구 수준을 증가시키다" 및 "적혈구 형성을 촉진시키다"라는 용어는 헤마토크리트, 적혈구 수치 및 헤모글로빈 측정치와 같이 임상적으로 관찰 가능한 측정기준의 증가를 지칭하는 것으로서, 상기 변화가 발생하는 기전과 관련해서는 중립이고자 하는 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이의 "낮은 적혈구 수준"이라는 용어는 대상체의 연령 및 성별에서 정상으로 간주되는 값 범위 미만인 적혈구 수치, 헤마토크리트 및 헤모글로빈 측정치를 지칭한다.

[0577] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "적혈구 형성" 및 "적혈구 생산"이라는 용어는 골수에서 적혈구가 생산되는 적혈구형성 과정과 같은 적혈구의 생성을 지칭한다.

[0578] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈소판 수준을 증가시키다" 및 "혈소판 형성을 촉진시키다"라는 용어는 혈소판 수치와 같이 임상적으로 관찰 가능한 측정기준의 증가를 지칭하는 것으로서, 상기 변화가 발생하는 기전과 관련해서는 중립이고자 하는 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이의 "낮은 혈소판 수준"이라는 용어는 대상체의 연령 및 성별에서 정상으로 간주되는 값 범위 미만인 혈소판 수치를 지칭한다. "혈소판 형성" 및 "혈소판 생산"이라는 용어는 혈소판이 거핵세포로부터 생산되는 과정과 같은 혈소판의 생성을 지칭한다.

[0579] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "호중구 수준을 증가시키다" 및 "호중구 형성을 촉진시키다"라는 용어는 호중구 수치와 같이 임상적으로 관찰 가능한 측정기준의 증가를 지칭하는 것으로서, 상기 변화가 발생하는 기전과 관련해서는 중립이고자 하는 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이의 "낮은 호중구 수준"이라는 용어는 대상체의 연령 및 성별에서 정상으로 간주되는 값 범위 미만인 호중구 수치를 지칭한다. "호중구 형성" 및 "호중구 생산"이라는 용어는 호중구가 골수로부터 생산되는 과정과 같은 호중구의 생성을 지칭한다.

[0580] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "빈혈"이라는 용어는 혈액 중 감소된 산소 수준으로 이어지는 헤모글로빈 또는 적혈구의 임의의 이상을 지칭한다. 빈혈은 적혈구 및/또는 헤모글로빈의 비정상적 생산, 프로세싱, 또는 성능과 연관될 수 있다. 용어 빈혈은 정상 혈액 수준에 비해 적혈구의 수 및/또는 혈액 중 헤모글로빈의 수준의 임의의 감소를 지칭한다.

[0581] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "혈소판 감소증"이라는 용어는 혈액이 정상보다 적은 수의 혈소판을 포함하는 병태를 지칭하는데, 이는 혈소판 생성 결핍, 비대해진 비장 내 혈소판 축적 또는 혈소판 파괴로 인한 것일 수 있다. 정상적인 혈소판 수준은 인간에서 혈액 마이크로리터당 약 150,000에서 450,000 사이이다. 마이크로리터당 혈소판 수치가 150,000개 미만이면 정상보다 난다. 혈소판 수치가 혈액 1마이크로리터당 50,000개 미만이면 비교적 경미한 부상 후에 출혈이 발생할 수 있으며, 혈액 1마이크로리터당 10,000 내지 20,000개 미만으로 떨어지면 어떠한 인지된 손상도 없이 심각한 출혈이 발생할 수 있다.

[0582] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "면역 혈소판 감소증"이라는 용어는 개체 자신의 혈소판에 대한 자가면역 반응으로부터 발생하는 임의의 유형의 혈소판 감소증을 지칭하기 위해 본 명세서에 사용된다. 면역 혈소판 감소증에는 특발성 혈소판감소성 자반과 같은 자가 면역 반응이 혈소판 수 감소의 원래 원인인 원발성 면역 혈소판 감소증이 포함된다. 면역성 혈소판 감소증에는 혈소판 수치의 감소가 개체 신체가 자신의 혈소판에 대한 자가면역 반응을 생성시키도록 하는 하나 이상의 다른 질환, 예컨대, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 항인지질 증후군(APS), 에반스 증후군, 면역 갑상선 질환, 백혈병(예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 또는 거대 과립 T-림프구 림프구성 백혈병), 또는 만성 감염(예를 들어, 헬리코박터 파일로리, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 C형 간염)과 연관된다.

[0583] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "호중구 감소증"이라는 용어는 혈액에 비정상적으로 적은 수의 호중구를 함유하는 병태를 지칭한다. 호중구 수치의 일반적인 하한은 혈액 마이크로리터당 약 1500개 세포이다. 이 수준 미만에서는 감염 위험이 증가한다. 호중구 감소증의 중증도는 경증(혈액 1마이크로리터당 호중구 1000 내지 1500개), 중등도(혈액 1마이크로리터당 호중구 500 내지 1000개), 중증(혈액 1마이크로리터당 호중구 500개 미만)으로 분류된다. 호중구 감소증은 많은 원인이 있지만 일반적으로 두 가지 주요 범주로 나뉜다: 골수가 새로운 호중구를 생성할 수 있는 것보다 빠른 호중구의 파괴 또는 고갈, 또는 골수의 호중구 생산의 감소.

[0584] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "낮은 수혈 부담"이라는 용어는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 8주 이내에 4단위 미만의 적혈구(RBC)(예를 들어, 3, 2, 1 또는 0단위의 적혈구를 8주 이내에)를 제공받은 대상체의 병태를 지칭한다. 낮은 수혈 부담을 갖는 대상체는 평균 헤모글로빈 농도 측정에 기초하여 빈혈이 있는 것으로 식별될 수 있다. 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 적어도 1주 간격으로 수행된 2회 측정(예를 들어, 하나의 측정은 치료 1일 이내에 수행되고, 다른 하나는 측정 후 7일 이내에 RBC 수혈의 영향을 받지 않고 7 내지 28일 전에 수행됨) 시 평균 헤모글로빈 농도가 10.0g/dℓ 미만인 대상체는 빈혈을 갖는 것으로 정의된다. 일부 실시형태에서, 낮은 수혈 부담을 갖는 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 이내에 1 내지 3 단위의 RBC(1 내지 3회의 RBC 수혈)를 제공받는다. 일부 실시형태에서, 낮은 수혈 부담을 갖는 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 이내에 1 내지 3 단위의 RBC를 제공받지 않는다(0회의 RBC 수혈).

[0585] 본 명세서에 사용된 용어 "높은 수혈 부담"은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 이내에 4단

위 이상의 RBC(예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8 또는 그 이상의 단위)를 필요로 하는 대상체의 병태를 지칭한다. 높은 수혈 부담을 갖는 대상체는 평균 헤모글로빈 농도 측정에 기초하여 빈혈이 있는 것으로 식별될 수 있다. 높은 수혈 부담을 갖고, 평균 헤모글로빈 농도가 9.0g/dℓ 이하인 대상체를 빈혈을 갖는 것으로 정의한다.

[0586] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "비효율적 조혈"이라는 용어는 완전히 성숙한 조혈 세포 생성 실패(예를 들어, 적혈구, 혈소판 및 호중구 생성 실패)를 지칭한다. 비효율적 조혈은 과증식 또는 전구 세포의 부족으로 이어질 수 있는 전구 세포의 비정상적인 증식 및/또는 분화(예를 들어, 분화를 완료할 수 없는 전구 세포의 과도한 생산)와 같은 단일 또는 다중 결함으로 인해 발생할 수 있다.

[0587] 본 명세서에 사용된 용어 "적혈구형성 자극제" 및 "ESA"는 초기 전구세포의 풀을 확장시킴으로써 적혈구 발달의 증식 단계에 작용하는 약물 부류를 지칭한다. 적혈구형성 자극제의 예로는 에포에틴 알파 및 다베포에틴 알파가 있다.

[0588] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "대사 질환"이라는 용어는 음식물의 탄수화물, 단백질, 지방을 분해하여 에너지를 방출하고, 화학물질을 다른 물질로 전환시키고, 이들을 에너지 활용 및/또는 저장을 위해 세포 내부로 운반하는 것과 같은 대상체의 대사와 관련된 질환, 장애 또는 증후군을 지칭한다. 대사 질환의 일부 증상은 높은 혈청 트라이글리세리드, 높은 저밀도 콜레스테롤(LDL), 낮은 고밀도 콜레스테롤(HDL) 및/또는 높은 공복 인슐린 수준, 공복 혈당 상승, 복부(중심부) 비만 및 혈압 상승을 포함한다. 대사 질환은 심혈관 질환과 같은 다른 질환의 발병 위험을 높인다. 본 발명에서, 대사 질환은 비만, 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0589] 본 명세서에 사용된 용어 "치료-관련 대사 질환"은 대상체가 복용하는 의약과 관련된 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)(예를 들어, 의약으로의 치료 동안 발병된 대사 질환)을 지칭한다. 의약은 대상체자가 계속 복용하는 것일 수도 있고 이전에 복용하여 대사 질환을 유발한 것일 수도 있다. 비만 발병과 연관된 약물은 글루코코티코이드(예를 들어, 코티코이드, 예를 들어, 프레드니손), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI, 예를 들어, 파록세틴, 미르타자핀, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린), 삼환계 항우울제(예를 들어, 아미트립틸린), 기분 안정제(예를 들어, 발프로산, 리튬), 항정신병제(예를 들어, 올란자핀, 클로르프로마진, 클로자핀) 및 당뇨병 의약(예를 들어, 인슐린, 클로르프로파마이드)을 포함한다. 당뇨병 발병과 연관된 약물은 글루코코티코이드(예를 들어, 글루코코티코이드, 이것은 코티코스테로이드-유도 진성 당뇨병을 유발할 수 있음), SSRI, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 기분 안정제(예를 들어, 리튬 및 발프로산) 및 항정신병제(예를 들어, 올란자핀 및 클로자핀)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 비만의 발병은 당뇨병의 발병으로 이어질 수 있다.

[0590] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "노화-관련 대사 질환"은 노화와 함께 발병하는 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)을 지칭한다. 예를 들어, 당뇨병의 위험은 나이가 들수록 증가하며 노인 성인에서 보다 일반적으로, 60세 초과의 성인의 약 25%가 당뇨병을 앓고 있다. 성인은 2형 당뇨병 또는 새로 발병한 1형 당뇨병으로 발달할 수 있다. 비만율도 노화에 따라 증가하며, 미국에서 가장 높은 비만율은 40 내지 59세의 성인에서 발생한다(비만 유병률 45%). 노화는 또한 신체의 지방 연소 능력을 감소시켜 내부 기관을 둘러싼 지방을 증가시킨다.

[0591] 본 명세서에 사용된 용어 "체중 증가 백분율"은 이전 시점에서 대상체의 이전 체중과 비교하여 증가된 체중의 백분율을 지칭한다. 체중 증가 백분율은 다음과 같이 계산할 수 있다:

[0592] 100 × [(나중 시점의 체중 - 이전 시점의 체중)/(이전 시점의 체중)]

[0593] 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 체중 증가 백분율을 감소시킬 수 있다.

[0594] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "음식 섭취 욕구"라는 용어는 음식에 대한 본연의 욕구 또는 요구를 지칭한다. 대상체의 음식 섭취 욕구는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 투여한 후 소비하는 음식의 양을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴

리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 음식 섭취 욕구에 영향을 미치지 않는다.

[0595] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "지방증"이라는 용어는 대상체의 지방 조직에 저장된 지방을 지칭한다. 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 제지방에 영향을 미치지 않으면서 대상체의 지방증을 감소시킬 수 있다.

[0596] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "부고환 및 신장주위 지방 패드"라는 용어는 부고환 및 신장 주변에 단단히 패킹된 지방 세포를 지칭한다. 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 부고환 및 신장주위 지방 패드의 중량을 감소시킬 수 있다.

[0597] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "공복 인슐린"은 대상체가 일정 시간 길이(즉, 12 내지 24시간) 동안 어떠한 음식도 섭취하지 않은 동안 대상체의 인슐린의 수준을 지칭한다. 공복 인슐린 수준은 대사 질환의 진단에 사용된다. 공복 인슐린 수준은 또한 대상체가 대사 질환의 발병 위험이 있는지의 지표로서 사용될 수 있다. 일반적으로, 1형 당뇨병을 앓고 있는 대상체에서, 대상체의 공복 인슐린 수준은 건강한 대상체의 수준과 비교하여 낮다. 인슐린 저항성(즉, 2형 당뇨병)을 앓고 있는 대상체에서, 대상체의 공복 인슐린 수준은 건강한 대상체의 수준에 비해서 높다. 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 공복 인슐린 수준을 조절할 수 있다.

[0598] 본 명세서에 사용된 용어 "글루코스 제거율"은 글루코스가 혈액으로부터 제거되는 속도를 지칭한다. 글루코스 제거율은 포도당 내성 검사(GTT)로 측정할 수 있다. GTT에서는 대상체에게 특정량의 글루코스를 제공하고, 그 후에 혈액 샘플을 채취하여 혈액에서 글루코스가 얼마나 빨리 제거되는지 확인한다. 글루코스 제거율은 비만, 당뇨병 및 인슐린 저항성과 같은 대사 질환 발병 위험을 진단 및/또는 결정하는 매개변수로 사용될 수 있다.

[0599] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "혈청 지질 프로파일"이라는 용어는 대상체의 혈청에서 상이한 유형의 지질 및 지단백질 분포의 측정을 지칭한다. 이러한 측정은 혈액 검사 패널로 수행할 수 있다. 대상체의 혈청 내의 지질 및 지단백질의 유형은 콜레스테롤(예를 들어, 고밀도 지단백질(HDL) 및 저밀도 지단백질(LDL)), 트라이글리세리드 및 유리 지방산(FFA)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 다양한 유형의 지질 및 지단백질의 분포는 비만, 당뇨병 및 인슐린 저항성과 같은 대사 질환 발병 위험을 진단 및/또는 결정하는 매개변수로 사용될 수 있다. 높은 수준의 콜레스테롤, 특히 저밀도 지단백질은 일반적으로 특정 대사 질환 또는 일부 심각한 의학적 사례에서 심혈관 질환 발병의 징후 또는 위험 인자로 간주된다. 본 발명에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 혈청 지질 프로파일을 개선시켜 콜레스테롤(특히 저밀도 지단백질) 및 트리글리세드 수준이 낮아진다.

[0600] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "C-말단 연장"이라는 용어는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)의 C-말단에 대한 하나 이상의 아미노산의 첨가를 지칭한다. C-말단 연장은 하나 이상의 아미노산, 예컨대, 1 내지 6개 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과의 아미노산)일 수 있다. C-말단 연장은 야생형 ActRIIA 또는 ActRIIB의 상응하는 위치로부터의 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 C-말단 연장은 아미노산 서열 NP(2개의 아미노산 C-말단 연장) 및 아미노산 서열 NPVTPK(서열번호 104)(6개의 아미노산 C-말단 연장)이다. 폴리펩타이드의 활성을 파괴하지 않는 임의의 아미노산 서열이 사용될 수 있다.

[0601] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "퍼센트(%) 동일성"이라는 용어는 서열들을 정렬하고 필요에 따라 갭을 도입하여 최대% 동일성을 달성한 후의(즉 비교 목적으로, 최적 정렬을 위해 후보 및 참조 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있으며, 비-상동성 서열은 무시될 수 있음), 참조 서열의 아미노산(또는 핵산) 잔기와 동일한 후보 서열 아미노산(또는 핵산) 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 동일성을 결정할 목적의 정렬은 당업계의 기술에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들어, BLAST, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공적으로 입수 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는, 비교되는 서열들의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데에 필요한 소정의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주어진 참조 서열(대안적으로는 주어진 참조 서열에 대한, 이와의, 또는 이에 대한 특정% 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성을 갖거나 그것을 포함하는 주어진 후보 서열로 표현될 수 있음)에 대한, 이와의, 또는 이에 대한 주어진 후보 서열의% 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성은 하기와 같이 계산된다:

[0602] 100 × (A/B의 분율)

[0603] 식 중, A는 후보 서열과 참조 서열의 정렬에서 동일한 것으로 평가된 아미노산(또는 핵산) 잔기의 수이고, B는 참조 서열에서의 아미노산(또는 핵산) 잔기의 총 수이다. 후보 서열의 길이가 참조 서열의 길이와 동일하지 않은 일부 실시형태에서는, 참조 서열에 대한 후보 서열의 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성은 후보 서열에 대한 참조 서열의 퍼센트 아미노산(또는 핵산) 서열 동일성과 동일하지 않을 것이다.

[0604] 특정 실시형태에서, 후보 서열과의 비교를 위하여 정렬된 참조 서열은 후보 서열이 후보 서열의 전체 길이 또는 후보 서열의 연속되는 아미노산(또는 핵산) 잔기 중 선택된 일부에 걸쳐 50% 내지 100%의 동일성을 나타낸다는 것을 나타낼 수 있다. 비교 목적으로 정렬된 후보 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 예를 들어, 적어도 40%, 예를 들어, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%이다. 후보 서열의 한 위치가 참조 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산(또는 핵산) 잔기로 점유되어 있는 경우에, 분자들은 그 위치에서 동일한 것이다.

[0605] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈청 반감기"라는 용어는 대상체에의 치료용 단백질 투여라는 맥락에서 대상체에서의 단백질 혈장 농도가 절반만큼 감소되는 데에 필요한 시간을 지칭한다. 단백질은 혈류로부터 재분배 또는 정화되거나, 또는, 예컨대, 단백질분해에 의해 분해될 수 있다. 혈청 반감기 비교는 Fc 융합 단백질의 혈청 반감기를 비교함으로써 이루어질 수 있다.

[0606] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "제지방"이라는 용어는 예를 들어, 제지방, 체지방, 및 체액을 포함하는 신체 조성물의 성분을 지칭한다. 일반적으로 제지방은 체지방 및 체액의 중량을 전체 체중으로부터 차감암으로써 계산된다. 전형적으로, 대상체의 제지방은 전체 체중의 60% 내지 90%이다. 본 발명에서, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 백터를 대상체에게 투여하면 대상체의 제지방이 증가된다.

[0607] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "친화성" 또는 "결합 친화성"이라는 용어는 2개 분자 사이의 결합 상호작용 강도를 지칭한다. 일반적으로, 결합 친화성은 한 분자와 그의 결합 상대물, 예컨대, 세포외 ActRII 키메라와 BMP9 또는 액티빈 A 사이의 비-공유 상호작용의 총합 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 결합 친화성은 결합 쌍 구성원들 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화성을 지칭한다. 2개 분자 사이의 결합 친화성은 보통 해리 상수(K_D) 또는 친화성 상수(K_A)로 기술된다. 서로에 대해 낮은 결합 친화성을 갖는 2개 분자는 일반적으로 느리게 결합하며, 용이하게 해리되는 경향이 있고, 큰 K_D를 나타낸다. 서로에 대해 높은 결합 친화성을 갖는 2개 분자는 일반적으로 용이하게 결합하며, 더 오래 결합되어 유지되는 경향이 있고, 작은 K_D를 나타낸다. 상호작용하는 2개 분자의 K_D는 당업계에 잘 공지된 방법 및 기술, 예컨대, 표면 플라스몬 공명을 사용하여 측정될 수 있다. K_D는 k_{off}/k_{on}의 비로 계산된다.

[0608] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "근육 질량"은 제지방의 주요 성분을 지칭한다. 근육 질량은 근육 중량을 측정함으로써 실험적으로 측정될 수 있다.

[0609] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "신경근육 질환"은 신경 및 근육의 문제로 인해 수의적 또는 불수의적 근육 기능에 영향을 미치고, 통상적으로 근쇠약을 유발하는 질환을 지칭한다. 예시적인 신경근육 질환은 근위축성 측삭 경화증(ALS), 자율 신경 장애, 보툴리눔 식중독, 샤르코 마리 투스병(CMT), 만성 염증성 탈수초성 다발

성 신경증, 선천성 근무력증, 선천성 근병증, 경련근다발수축 증후군, 피부근염, 당뇨병성 신경병증, 말단 근병증, 디스트로핀병증,내분비성 근병증, 국소 근육 위축, 글리코겐 축적병 유형 II, 길렝-바레 증후군, 유전성 강직성 하반신마비, 봉입체 근육염(IBM), 이삭 증후군, 컨스-세이어 증후군, 케네디병, 람버트-이튼 근무력 증후군, 대사성 근병증, 대사 신경병증, 미토콘드리아 근병증, 운동 신경 질환, 다발성 경화증, 근육 이영양증(예를 들어, 뒤시엔느(DMD), 베커(BMD), 근긴장성(DM), 안면견갑상완(FSHD), 지대근(LGMD), 원위근(DD), 눈인두성(OPMD), 에머리-드라이푸스(EDMD), 및 선천성(예를 들어, MDC1A, MDC1B, MDC1C, FCMD, WWS, RSMD1, MEB, 및 UCMD)), 중증 근육무력증, 근긴장성 이영양증, 괴사성 근병증, 신경근육긴장, 프리드라이히 운동실조증의 신경병증, 영양 신경병증, 말초 신경병증, 다발근염, 원발 측삭 경화증, 슈발츠-얌펠 증후군, 소섬유 신경병증, 척추 및 연수 근육 위축, 척수근 위축, 호흡 곤란 유형 1을 동반한 척수근 위축, 척수소뇌 운동실조, 강직 인간 증후군, 독성 신경병증 및 트로이어 증후군을 포함한다. 신경근육 질환은 상염색체 우성 또는 열성 패턴으로 유전되거나 돌연변이가 자발적으로 발생할 수 있다.

[0610] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는"은 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9가 이의 수용체수용체, 예를 들어, ActRIIA, ActRIIB 및 BMPRII(예를 들어, 내인성 수용체)에 결합하는 것을 변화시키는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9가 이들의 수용체, 예를 들어, ActRIIA, ActRIIB 및 BMPRII(예를 들어, 내인성 ActRIIA 및/또는 ActRIIB)에 결합하는 것을 감소시키거나 저해한다.

[0611] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈관 합병증"이라는 용어는 혈관 장애 또는 임의의 혈관 손상, 예컨대, 혈관 벽의 손상을 지칭한다. 혈관 벽의 손상은 혈관 투과성 또는 누출의 증가를 야기할 수 있다. "혈관 투과성 또는 누출"이라는 용어는 혈관 내 및 외로 소형 분자, 단백질 및 세포의 흐름을 허용하는 혈관 벽의 능력을 지칭한다. 혈관 투과성 또는 누출의 증가는 혈관 벽에 라이닝되어 있는 내피 세포들 사이 갭의 증가(예를 들어, 갭의 크기 및/또는 수의 증가) 및/또는 혈관 벽의 얇아짐에 의해 야기될 수 있다.

[0612] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리펩타이드"라는 용어는 단량체가 아미드 결합을 통하여 서로 공유 접합되어 있는 아미노산 잔기인 단일의 중합체를 기재한다. 폴리펩타이드는 자연 발생, 재조합 또는 합성에 의해 제조되는 것 중 어느 하나인 임의의 아미노산 서열을 포괄하도록 의도된다.

[0613] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "동종이량체"라는 용어는 2개의 동일한 거대분자, 예컨대, 단백질 또는 핵산에 의해 형성되는 분자 작제물을 지칭한다. 2개의 동일한 단량체는 공유 결합 또는 비-공유 결합에 의해 동종이량체를 형성할 수 있다. 예를 들어, Fc 도메인은 2개의 Fc 도메인 단량체가 동일한 서열을 포함하는 경우 2개의 Fc 도메인 단량체의 동종이량체일 수 있다. 또 다른 예에서, Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 동종이량체의 Fc 도메인을 형성하는 2개의 Fc 도메인 단량체의 상호 작용을 통해서 동종이량체를 형성할 수 있다.

[0614] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "이종이량체"라는 용어는 2개의 상이한 거대분자, 예컨대, 단백질 또는 핵산에 의해 형성되는 분자 작제물을 지칭한다. 2개의 단량체는 공유 결합 또는 비-공유 결합에 의해 이종이량체를 형성할 수 있다. 예를 들어, Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 이종이량체의 Fc 도메인을 형성하는 각각 상이한 ActRII 키메라에 융합되는 2개의 Fc 도메인 단량체의 상호작용을 통해서 이종이량체를 형성할 수 있다.

[0615] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "숙주 세포"라는 용어는 이의 상응하는 핵산으로부터 단백질을 발현하는 데에 필요한 필수 세포 구성요소, 예컨대, 소기관을 포함하는 비히클을 지칭한다. 이러한 핵산은 전형적으로 당업계에 공지된 통상의 기술(형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주사 등)에 의해 숙주 세포로 도입될 수 있는 핵산 벡터 내에 포함된다. 숙주 세포는 원핵 세포, 예컨대, 박테리아 세포, 또는 진핵 세포, 예컨대, 포유동물 세포(예를 들어, CHO 세포 또는 HEK293 세포)일 수 있다.

[0616] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 질환, 예컨대, 근육 질환, 근육의 쇠약 및 위축과 관련된 병태(예를 들어, 신경근육 질환, 예컨대, 근육 이영양증, IBM, ALS, SMA, CMT, 중증 근육무력증, 또는 다발성 경화증; 근감소증; 또는 악액질), 골 손상과 관련된 질환 또는 병태(예를 들어, 골다공증, 또는 골 손상과 관련된 병태, 예를 들어, 일차성 골다공증, 이차성 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실, 또는 부동성-관련 골 손실), 낮은 적혈구 수준과 관련된 질환 또는 병태(예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실),

낮은 혈소판 수준과 관련된 질환 또는 병태(예를 들어, 혈소판 감소증), 낮은 호중구 수준과 관련된 질환 또는 병태(예를 들어, 호중구 감소증), 섬유증과 관련된 질환 또는 병태, 대사 질환, 또는 PH(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH 또는 기타 PH)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 환자를 치료하는 데 바람직한 치료 효과를 달성하는 데 효과적인 본 발명의 폴리펩타이드, 핵산 또는 벡터 또는 본 발명의 폴리펩타이드, 핵산 또는 벡터를 함유하는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 특히, 치료적 유효량의 폴리펩타이드, 핵산 또는 벡터는 유해한 부작용을 회피한다.

[0617] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적 조성물"이라는 용어는 활성 성분은 물론, 활성 성분이 투여 방법에 적합하게 하는 부형제 및 희석제를 포함하는 의학적 또는 제약적 제형을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 폴리펩타이드, 핵산 또는 벡터와 상용성인 약제학적으로 허용 가능한 성분들을 포함한다. 약제학적 조성물은 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐 형태, 또는 정맥내 또는 피하 투여를 위한 수성 형태일 수 있다.

[0618] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제"라는 용어는 약제학적 조성물 중 부형제 또는 희석제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 제형 중 다른 성분들과 상용성이어야 하며, 수용자에게 유해하지 않아야 한다. 본 발명에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드, 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자(들) 또는 상기 핵산 분자(들)를 함유하는 벡터에 적절한 약제학적으로 안정성을 제공해야 한다. 담체 또는 부형제의 특성은 투여 양식에 따라 상이하다. 예를 들어, 정맥내 투여의 경우, 일반적으로 수용액 담체가 사용되며; 경구 투여의 경우, 고체 담체가 바람직하다.

[0619] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하고/하거나 예방하는"은 본 명세서의 방법 및 조성물을 사용하여 질환, 예를 들어, 근육 질환(예를 들어, 신경근육 질환, 예컨대, 근육 이영양증, IBM, SMA, CMT, ALS, 중증 근육무력증, 또는 다발성 경화증; 근감소증; 또는 악액질), 골 질환(예를 들어, 골 손상과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실), 낮은 혈액 세포 수준과 관련된 질환(예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실), 낮은 혈소판 수준과 관련된 질환(예를 들어, 혈소판 감소증), 낮은 호중구 수준과 관련된 질환(예를 들어, 호중구 감소증), 섬유증, 대사 질환 또는 PH(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH 또는 기타 PH)를 치료 및/또는 예방하는 것을 지칭한다. 일반적으로, 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환, 또는 PH의 치료는 대상체에서 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사, 또는 섬유성 질환, 낮은 PH가 발병한 후에 그리고/또는 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH로 이미 진단된 후에 일어난다. 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH를 예방한다는 것은 대상체가 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH의 발병 위험이 있을 때 수행되는 단계 또는 절차를 지칭한다. 대상체는 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH의 발병에 대한 징후 또는 위험 인자인 것으로 의사가 판단하는 징후 또는 경증 증상을 나타낼 수 있거나, 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH의 발병과 연관된 또 다른 질환 또는 병태를 가질 수 있거나, 빈혈을 유발할 수 있는 치료를 받고 있을 수 있거나, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 섬유증, 비만 또는 당뇨병 또는 골 밀도 손실을 유발할 수 있는 치료(예를 들어, 수술, 화학 요법 또는 방사선)를 진행 중일 수 있거나, 근육, 뼈, 낮은 혈액 세포, 낮은 혈소판, 낮은 호중구, 대사 또는 섬유성 질환 또는 PH의 발병에 대한 가족력 또는 유전적 소인을 갖지만 아직 질환이 발병되지 않았을 수 있다.

[0620] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "대상체"라는 용어는 포유동물, 예컨대, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 포유동물은 인간 및 가축 및 농장 동물, 예컨대, 원숭이(예를 들어, 필리핀 원숭이), 마우스, 개, 고양이, 말 및 소 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0621] **도 1**은 예시적인 세포외 ActRII 키메라의 아미노산 서열의 개략도. 야생형 세포외 ActRIIA에 상응하는 서열은 볼드체로 제시하고, 야생형 세포외 ActRIIB에 상응하는 서열을 이탤릭체로 제시한다. ActRIIA 또는 ActRIIB의 서열로부터 유래되지 않은 아미노산 치환은 볼드체와 이탤릭체로 제시한다.

도 2는 체중에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 그래프. 마우스에게 제시된 ActRII 키메라를 암호화

하는 플라스미드 작제물 또는 비히클의 단일 유체역학적 주사를 제공하였다.

도 3은 제지방에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 그래프. 마우스에게 제시된 ActRII 키메라를 암호화하는 플라스미드 작제물 또는 비히클의 단일 유체역학적 주사를 제공하였다.

도 4는 체중에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 그래프. 마우스에게 제시된 재조합 ActRII 키메라 또는 비히클 대조군을 4주 종안 주 2회 복강내 주사로 제공하였다.

도 5는 제지방에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 막대 그래프. 마우스에게 제시된 재조합 ActRII 키메라 또는 비히클 대조군을 4주 종안 주 2회 복강내 주사로 제공하였다.

도 6a 내지 도 6d는 혈액학적 매개변수에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 일련의 그래프. 10주령의 야생형 수컷 C57Bl/6 마우스에게 비히클(n=7) 또는 키메라 1/2-Fc(n=9), 키메라 1/2b-Fc(n=8), 키메라 3-Fc(n=8), 키메라 4-Fc(n=8), 키메라 5-Fc(n=8) 또는 키메라 2 I65E N66T E81Q-Fc(n=9)에 대한 발현 벡터를 함유하는 비히클을 0.75㎎/㎏의 용량으로 수력학적 꼬리 정맥 주사(HDI)로 제공하였다. HDI 후 7일에, 의식이 억제된 마우스의 턱밑 정맥에서 혈액을 샘플링하였다. EDTA를 항응고제로 사용하였고, Heska HT5 수의과용 혈액 분석기를 사용하여 혈액을 분석하였다. 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 수준 및 절대 망상적혈구에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도 6a 내지 도 6d에 도시한다. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. *** P<0.001, **** P<0.0001.

도 7은 제지방에 대한 ActRII 키메라의 효과를 도시한 막대 그래프. 10주령의 야생형 수컷 C57Bl/6 마우스에게 비히클(n=7) 또는 키메라 1/2-Fc(n=9), 키메라 1/2b-Fc(n=8), 키메라 3-Fc(n=8), 키메라 4-Fc(n=8), 키메라 5-Fc(n=8) 또는 키메라 2 I65E N66T E81Q-Fc(n=9)에 대한 발현 벡터를 함유하는 비히클을 0.75㎎/㎏의 용량으로 수력학적 꼬리 정맥 주사(HDI)로 제공하였다. 투여 후, 마우스 체중을 측정하고, 작은 설치류 핵자기공명(NMR) 분석기(Bruker, Minispec LF50)를 사용하여 제지방을 측정하였다. 연구를 28일 후에 중단하고, 마지막 체질량 및 제지방을 결정하였다. 도 7는 제지방에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 도면. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. * P≤0.05 및 **** P<0.0001.

도 8a 내지 도 8d는 골 밀도 및 구조에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 일련의 그래프. 10주령의 야생형 수컷 C57Bl/6 마우스에게 비히클(n=7) 또는 키메라 1/2-Fc(n=9), 키메라 1/2b-Fc(n=8), 키메라 3-Fc(n=8), 키메라 4-Fc(n=8), 키메라 5-Fc(n=8) 또는 키메라 2 I65E N66T E81Q-Fc(n=9)에 대한 발현 벡터를 함유하는 비히클을 0.75㎎/㎏의 용량으로 수력학적 꼬리 정맥 주사(HDI)로 제공하였다. μCT 분석을 사용하여 경골 소주골 형태측정 및 경골 밀도를 정량하였다. 경골 무기질 밀도, 경골 근위 단부의 섬유주 골 부피 분율, 경골 근위 단부 내의 섬유주 간격 및 경골 근위 단부의 섬유주 수에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도 8a 내지 도 8d에 도시한다. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. * P≤0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0622] 본 발명은 세포외 액티빈 수용체 유형 II(ActRII) 키메라를 포함하는 폴리펩타이드를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 펩타이드는 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함한다. Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 2개의 Fc 도메인 단량체 사이의 상호작용을 통해 이량체(예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체)를 형성할 수도 있다. 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIB에 비해서 골형성 단백질 9(BMP9)에 대한 감소된 결합을 가질 수 있거나, 액티빈(예를 들어, 액티빈 A 및/또는 액티빈 B) 및 마이오스타틴에 대한 결합 친화성에 비해서 BMP9에 대한 결합 친화성이 약하거나 전혀 없다. 본 발명은 또한 근육 질량, 제지방 및/또는 근육 강도를 증가시킴으로써 근육의 쇠약 및 위축에 관련된 질환 또는 병태를 치료하는 방법, 골 무기질 밀도를 증가시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 흡수를 감소시킴으로써 골 손상을 치료 또는 예방하는 방법, 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법, 적혈구 수준(예를 들어, 적혈구 수치, 헤모글로빈 수준 또는 헤마토크리트), 적혈구 생산, 또는 적혈구 전구세포 성숙 및/또는 분화(예를 들어, 초기 또는 후기-(예를 들어, 말기) 적혈구 전구세포의 전적모구, 망상적혈구 또는 적혈구로의 성숙 및/또는 분화), 후기 전구체(적혈구 전구체) 성숙(예를 들어, 말기 성숙, 예컨대, 망상적혈구의 적혈구로의 성숙 또는 적아세포의

망상적혈구 및/또는 적혈구로의 성숙)를 증가시킴으로써, 초기 전구세포를 적혈구계로 동원함으로써, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시킴으로써(예를 들어, 전구세포를 성숙으로 진행하도록 자극함으로써), 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시킴으로써(예를 들어, 초기 전구체 및/또는 전구세포 집단을 확장시켜 전구체의 연속적인 공급을 제공하여 다염성(polychromatic) 적아세포를 보충하고, 성숙 망상적혈구의 연속적인 공급을 가능하게 함으로써), 또는 적혈구형성을 통해서 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시킴으로써 낮은 혈액 세포 수준(예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실)을 치료 또는 예방하는 방법, 혈소판 수준(예를 들어, 혈소판 수치, 거핵세포 분화 및/또는 성숙 및/또는 혈소판 생산)을 증가시킴으로써 또는 혈소판 전구세포의 축적을 감소시킴으로써(예를 들어, 전구세포를 자극하여 성숙으로 진행시킴으로써) 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 혈소판 감소증)을 치료 또는 예방하는 방법, 호중구 수준(예를 들어, 호중구 수치, 예를 들어, 호중구 생산) 또는 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시킴으로써 낮은 호중구 수준(예를 들어, 호중구 감소증)을 치료 또는 예방하는 방법, 폐 고혈압(PH)(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH)을 치료 또는 예방하는 방법, 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)을 치료 또는 예방하는 방법, 또는 대상체에게 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드를 투여함으로써 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 방법을 포함한다.

[0623] **I. 세포외 액티빈 수용체 유형 II 키메라**

[0624] 액티빈 유형 II 수용체는 형질전환 성장 인자(transforming growth factor) β(TGF-β) 슈퍼패밀리 리간드의 신호를 조절하는 단일 막관통 도메인 수용체이다. TGF-β 슈퍼패밀리의 리간드는 근육 성장, 혈관 성장, 세포 분화, 항상성 및 골생성과 같은 많은 생리학적 과정에 연관되어 있다. TGF-β 슈퍼패밀리 리간드의 예는 예를 들어, 액티빈(예를 들어, 액티빈 A 및 액티빈 B), 인히빈, 성장 분화 인자(growth differentiation factor)(GDF)(예를 들어, 마이오스타틴으로도 공지된 GDF8, 및 GDF11) 및 골형성 단백질(BMP)(예를 들어, BMP9)을 포함한다.

[0625] 마이오스타틴 및 액티빈은 골격근 성장의 조절에 역할을 한다고 알려져 있다. 예를 들어, 마이오스타틴이 없는 마우스는 골격근 질량의 커다란 증가를 나타낸다. 마이오스타틴은 섬유증을 촉진하는 데에도 관련된다. 마이오스타틴이 결핍된 마우스는 근육 섬유증의 감소를 나타내며, 마이오스타틴-코팅된 비드의 주사는 마우스에서 근육 섬유증을 유도한다. 확산 가능한 액티빈 A의 생산으로 이어지는 액티빈 소단위를 과발현하는 마우스 또한 섬유증을 나타낸다. 또한, 액티빈은 골 조직에서 풍부하게 발현되며, 골모세포 및 파골세포 기능 둘 다를 조절하는 것에 의해 골 형성을 조절한다. 액티빈 A는 골 질환에서 상향조절되며 골모세포 활성을 저해하는 것으로 보고되어 있다. 마이오스타틴 또한 골생성을 증가시키고 골모세포 활성을 저해하는 것을 통해 골 항상성에 연관된다. TGF-β 신호전달 경로는 또한 전구 세포를 정지 상태로 유지하기 위해 적혈구, 혈소판 및 호중구 전구세포의 분화를 방지하는 액티빈을 포함하는 신호전달 및 전구세포의 분화를 촉진하는 BMP를 포함하는 신호전달을 통해 조혈을 조절한다. 이 과정의 항상성은 적혈구, 백혈구 및 혈소판을 포함한 모든 세포 유형이 혈액에서 적절하게 보충되도록 하는 데 필수적이다. 이와 관련하여, 액티빈 수용체 리간드 GDF11은 용혈성 빈혈의 마우스 모델에서 과발현되고 적혈구 생산의 결함과 관련된 것으로 밝혀져 있다. 증가된 액티빈 A는 임상 및 실험적 폐 고혈압에서도 관찰되었다. 추가로, 액티빈은 지방 조직에서 고도로 발현되고, 비만 마우스의 피하 및 내장 지방에서 증가된 마이오스타틴 수준 및 액티빈 수용체 수준이 관찰되었다. 또한, 마이오스타틴은 비만 및 인슐린 저항성 여성의 골격근 및 혈장에서 상승하는 것으로 나타났으며, 유형 I 및 유형 II 액티빈 수용체 둘 다는 췌장 기능 및 당뇨병과 관련이 있다. 이러한 데이터는, 액티빈 수용체 리간드(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴)의 발현 증가 또는 액티빈 수용체 자체의 발현 증가로 인한 액티빈 수용체를 통한 증가된 신호전달이 근육 위축 또는 쇠약, 섬유증, 골 질환, 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 폐 고혈압 및 대사 질환을 비롯한, 다양한 질환 및 병태에 기여할 수 있다는 것을 시사하였다. 따라서, 액티빈 A, 액티빈 B, 또는 마이오스타틴 신호전달을 감소시키거나 저해하는 방법은 근육 위축 또는 쇠약, 섬유증, 골 손상, 낮은 적혈구 수준(예를 들어, 빈혈), 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 혈소판 감소증), 낮은 호중구 수준(예를 들어, 호중구 감소증), 폐 고혈압(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH 또는 기타 PH) 또는 대사 장애(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병)을 포함하는 질환 및 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0626] 하기 두 가지 유형의 액티빈 유형 II 수용체가 존재한다: ActRIIA 및 ActRIIB. BMP9는 ActRIIA보다 약 300-배 더 높은 결합 친화성으로 ActRIIB에 결합하는 것으로 밝혀져 있다(예를 들어, 문헌[Townson et al., *J. Biol. Chem.* 287:27313, 2012] 참조). ActRIIA-Fc는 ActRIIB-Fc에 비해 더 긴 반감기를 갖는 것으로 알려져 있다. 본 발명은 ActRII 리간드(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및 GDF11)에 결합하여 야생형 세포외

ActRII 단백질의 기능(예를 들어, 근육 질량 및/또는 제지방 또는 적혈구 수준을 증가시키는 능력)을 유지하는 단백질을 생성할 목적으로 세포외 ActRIIA의 부분과 ActRIIB의 부분을 조합함으로써 작제된 세포외 ActRII 키메라를 기재한다. 일부 실시형태에서, ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIB에 비해서 감소된 BMP9 결합을 나타내는데, 이것은 내인성 BMP9 신호전달의 방해를 예방하거나 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 키메라는 ActRIIA(예를 들어, BMP9에 대한 낮은 결합 친화성, 적혈구 수준을 증가시키는 능력 및/또는 Fc 융합 단백질로서의 더 긴 혈청 반감기) 및 ActRIIB(예를 들어, 근육 질량을 증가시키는 능력) 둘 다의 특성을 갖는다. 일례에서, ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIB에 비해서 BMP9에 대해서 감소된 결합 친화성을 갖고/갖거나, 제지방, 근육 질량, 골 무기질 밀도 및/또는 적혈구 수준을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 적혈구 생산 및/또는 적혈구 질량 또는 부피를 증가시키고), 체중 및/또는 체지방을 감소시키고/시키거나 및/또는 근육 질환(예를 들어, 신경근육 질환, 예컨대, 근육 이영양증, IBM, SMA, CMT, ALS, 중증 근육무력증 또는 다발성 경화증; 근감소증; 또는 악액질), 골 질환(예를 들어, 골 손상과 관련된 질환 또는 병태, 예를 들어, 골다공증, 골감소증, 골화석증, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 불완전 골형성, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실 또는 부동성-관련 골 손실), 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병), 섬유증 또는 PH를 치료한다.

[0627] ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIA 및/또는 ActRIIB와 비교하여 액티빈(예를 들어, 액티빈 A 및/또는 액티빈 B) 및/또는 마이오스타틴에 대한 유사한 또는 개선된 결합을 나타내어, 이들이 리간드 결합에 대해서 내인성 액티빈 수용체와 경쟁하도록 하여 내인성 액티빈 수용체 신호전달을 저해하거나 저해한다. 결론적으로, 키메라는 액티빈 수용체 신호전달이 증가된 장애, 예컨대, 질환, 근육 질환, 섬유증, PH, 대사 질환, 혈소판 감소증, 호중구 감소증 및/또는 빈혈을 치료하는 데 사용될 수 있는데, 이는 골 흡수 또는 파골세포 활성의 감소, 골 형성 또는 골 무기질 밀도의 증가, 근육 질량, 제지방 또는 근육 강도의 증가, 섬유증의 감소(예를 들어, 섬유증 감소 또는 섬유증 진행의 둔화 또는 중단), 적혈구 수준의 증가(예를 들어, 헤모글로빈 수준, 헤마토크리트 또는 적혈구 수치의 증가, 예를 들어, 적혈구 생산 및/또는 적혈구 질량 또는 부피의 증가), 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화의 증가(예를 들어, 초기 또는 후기(예를 들어, 말기) 적혈구 전구세포, 예를 들어, 초기 적혈구 전구세포, 예컨대, 집락 형성 단위-적혈구(CFU-E) 및 대집락 형성 단위(burst forming unit)-적혈구(BFU-E)의 전적모구, 망상적혈구 또는 적혈구로의 성숙 및/또는 분화), 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원, 후기 적혈구 전구체 성숙(예를 들어, 말기 성숙, 예컨대, 망상적혈구의 적혈구로의 성숙, 또는 적아세포의 망상적혈구 및/또는 적혈구로의 성숙)의 증가, 적혈구 전구세포의 축적 감소(예를 들어, 전구세포 성숙으로 진행하도록 자극함으로써), 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수의 증가(예를 들어, 초기 전구체 및/또는 전구세포 집단의 확장), 적혈구형성을 통한(예를 들어, 적혈구형성 경로를 통한)적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 증가, 혈소판 수준의 증가(예를 들어, 혈소판 수치, 거핵세포 분화 및/또는 성숙 및/또는 혈소판 생산의 증가), 혈소판 전구세포 축적의 감소(예를 들어, 전구세포를 성숙으로 진행하도록 자극함으로써), 호중구 수준의 증가(예를 들어, 호중구 수치의 증가, 예를 들어, 호중구 생산의 증가), 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙의 증가, PH의 증상 또는 진행의 감소 또는 체지방, 체중, 혈당 수준 또는 인슐린 저항성의 감소(예를 들어, 인슐린 감수성의 증가 초래)를 초래할 수 있다.

[0628] 인간 ActRIIA 및 ActRIIB의 세포외 부분의 야생형 아미노산 서열을 하기에 제시한다.

[0629] 인간 ActRIIA, 세포외 부분(서열번호 44):

[0630] GAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGC

[0631] WLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0632] 인간 ActRIIB, 세포외 부분(서열번호 45):

[0633] GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWL

[0634] DDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT

[0635] 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 ActRIIB의 세포외 부분 및 ActRIIA의 세포외 부분 둘 다로부터의 서열을 함유하는 세포외 ActRII 키메라를 포함한다. 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라는 세포외 ActRIIB의 N-말단 부분(상기에 제시된 서열번호 45)을 세포외 ActRIIA의 C-말단 부분(상기에 제시된 서열번호 44)에 연결시켜 서열이 연속적이 되도록 함으로써 생성된다(예를 들어, ActRIIB 서열이 중단된 위치에 ActRIIA 서열이 계속되고, 그 다음에 ActRIIA의 해당 위치에 위치된 아미노산에서 시작함). 일부 실시형태에서, ActRII 키메라의 N-말단은 세포

외 ActRIIB의 다섯 번째 아미노산에 연결된 세포외 ActRIIA의 N-말단에서 발견되는 6개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, ActRII 키메라의 N-말단은 세포외 ActRIIB의 N-말단에 위치된 첫 번째 아미노산에서 시작한다. 따라서, 일부 실시형태에서, ActRIIB의 N-말단 부분은 서열번호 45의 다섯 번째 위치의 아미노산(A)에서 시작하는 반면, 다른 실시형태(예를 들어, 세포외 ActRIIA의 N-말단에서 발견되는 6개의 아미노산이 키메라에 포함되지 않는 실시형태)에서, ActRIIB의 N-말단 부분은 서열번호 45의 첫 번째 위치의 아미노산(G)에서 시작한다. 일부 실시형태에서, ActRII 키메라의 N-말단은 세포외 ActRIIB의 아홉 번째 아미노산에 연결된 세포외 ActRIIA의 N-말단에서 발견되는 첫 번째 10개의 아미노산을 포함하는데, 이 경우 ActRIIB의 N-말단 부분은 서열번호 45의 아홉 번째 위치 내의 아미노산(E)에서 시작한다. 세포외 ActRII 키메라는 야생형 세포외 ActRIIB(예를 들어, 상기에 제시된 서열번호 45의 서열의 볼드체 부분)와 비교하여 ActRIIB의 서열에 상응하는 키메라의 부분에 하나 이상의 아미노산 치환 및 야생형 세포외 ActRIIA(예를 들어, 상기에 제시된 서열번호 44)와 비교하여 ActRIIA의 서열에 상응하는 키메라의 부분에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 9개의 상이한 위치에서의 아미노산 치환이 세포외 ActRII 키메라 내에 도입될 수 있다(표 1). 세포외 ActRII 키메라는 야생형 서열의 서열에 비해서(예를 들어, 키메라의 부분이 야생형 세포외 ActRIIB의 영역에 상응하면 야생형 세포외 ActRIIB의 서열(서열번호 45)에 비해서 또는 키메라의 부분이 야생형 세포외 ActRIIA의 영역에 상응하면 야생형 세포외 ActRIIA의 서열(서열번호 44)에 비해서) 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개)의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 아미노산 치환이 만들어질 수 있는 위치뿐만 아니라 이들 위치에서 치환될 수 있는 아미노산을 표 1에 열거한다.

[0636] 아미노산 치환은 본 발명의 세포외 ActRII 키메라의 활성 및/또는 결합 친화성을 변경할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라는 이들 리간드 중 하나 이상에 대한 결합에 대해서 내인성 액티빈 수용체와 경쟁하기에 충분한 친화성으로 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 GDF11에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 세포외 ActRII 키메라는(예를 들어, 야생형 ActRIIB에 비해서) BMP9에 대해 감소된 결합을 갖거나 약한 결합을 갖거나 실질적으로 결합하지 않는다. BMP9 결합은 위치 X_3, X_4, X_5 및 X_6에 아미노산 서열 TEEN 또는 TKEN을 함유하는 세포외 ActRII 키메라에서 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 위치 X_3, X_4, X_5 및 X_6에 서열 TEEN을 갖는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나)를 포함하는 본 발명의 펩타이드는 위치 X_4에서 아미노산 E에 대한 아미노산 K의 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 위치 X_3, X_4, X_5 및 X_6에 서열 TKEN을 갖는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나)를 포함하는 본 발명의 펩타이드는 위치X_4에서 아미노산 K에 대한 아미노산 E의 치환을 가질 수 있다. 서열 TEEN 및 TKEN은 본 발명의 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 표 1 및 표 2의 키메라, 예를 들어, 서열번호 1-43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43))에서 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 세포외 ActRII 키메라는 C-말단 연장(예를 들어, C-말단에서의 추가 아미노산)을 추가로 포함할 수 있다. C-말단 연장은 표 1 및 표 2에 제시된 키메라(예를 들어, 서열번호 1-43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나에 C-말단에서의 하나 이상의 추가 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 초과의 추가 아미노산)을 첨가할 수 있다. C-말단 연장은 야생형 ActRIIA 또는 ActRIIB에서의 동일한 위치로부터의 서열에 상응할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 세포외 ActRII 키메라에 포함될 수 있는 C-말단 연장은 아미노산 서열 NP 및 아미노산 서열 NPVTPK(서열번호 104)인데, 이것은 야생형 ActRIIA 내의 동일한 위치에서 발견되는 서열과 상응한다.

표 1

서열번호 1 내지 21 중 어느 하나의 서열을 갖는 제2외 ActRII 키메라에서의 아미노산 치환

GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 1)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 2)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 3)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 4)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 5)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 6)
GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 7)
GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 8)
GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 9)
GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 10)
GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 11)
GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 12)

[0637]

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 13)

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 14)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 15)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 16)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 17)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 18)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 19)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 20)

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS(서열번호 21)

X_1	D 또는 R	X_6	E 또는 K
X_2	I, F, E, D, Y, S, N, Q 또는 T	X_7	E 또는 D
X_3	N 또는 T	X_8	N 또는 S
X_4	A 또는 E	X_9	Q, E, K, R, D 또는 N
X_5	T 또는 K		

[0638]

[0639] 일부 실시형태에서, 서열번호 1-21(표 1에 제시됨)의 세포외 ActRII 키메라에서, X_1은 D이고, X_2는 I, F 또는 E이며, X_3은 N 또는 T이고, X_4는 A 또는 E이며, X_5는 T 또는 K이고, X_6은 E 또는 K이며, X_7은 E 또는 D이고, X_8은 N 또는 S이며, X_9는 E 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, 서열번호 1-21의 세포외 ActRII 키메라에서, X_1은 D이고, X_2는 I 또는 F이며, X_3은 N이고, X_4는 A 또는 E이며, X_5는 T 또는 K이고, X_6은 E 또는 K이며, X_7은 E 또는 D이고, X_8은 N 또는 S이며, X_9는 E 또는 Q이다.

[0640] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 서열번호 22 내지 43(표 2) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라를 포함한다.

표 2

서열번호 22 내지 43 의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라

서열번호	아미노산 서열
22	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
23	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
24	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
25	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
26	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
27	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
28	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
29	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCFATWKNISGSIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
30	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWKNISGSIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
31	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGSIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
32	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
33	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
34	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
35	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDNNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
36	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDTNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
37	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0641]

서열번호	아미노산 서열
38	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQRKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
39	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVETKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
40	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
41	GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
42	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
43	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0642]

[0643] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라는 1 내지 9개의 아미노산(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산)의 N-말단 절단을 갖는다. N-말단 절단은 표 1 및 표 2(예를 들어, 서열번호 1-43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43))에 제시된 키메라 중 어느 하나의 N-말단으로부터 1 내지 9개의 아미노산을 제거하는 것을 포함할 수 있다. N-말단 절단은 제1 시스테인 앞의 아미노산을 2개까지 제거할 수 있다

(예를 들어, 제1 시스테인 앞의 2개의 아미노산(RE 또는 QE)은 N-말단 절단된 ActRII 키메라에서 유지된다). N-말단 절단을 갖는 예시적인 ActRII 키메라를 하기 표 3에 제공한다.

표 3

N-말단 절단을 갖는 세포외 ActRII 키메라

서열번호	아미노산 서열
111	ILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
112	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
113	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
114	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
115	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
116	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
117	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
118	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
119	GRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
120	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
121	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
122	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
123	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
124	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
125	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
126	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0644]

서열번호	아미노산 서열
127	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
128	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
129	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
130	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
131	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
132	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
133	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
134	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
135	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
136	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
137	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
138	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
139	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
140	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
141	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
142	ILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
143	ILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0645]

서열번호	아미노산 서열
144	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
145	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
146	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
147	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
148	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
149	LGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
150	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKG CWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
151	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKG CWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
152	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
153	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
154	GRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
155	GRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
156	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
157	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
158	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
159	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
160	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0646]

서열번호	아미노산 서열
161	RSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
162	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCW LDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
163	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCW LDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
164	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
165	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
166	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
167	SETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
168	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWL DDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
169	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWL DDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
170	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
171	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
172	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
173	ETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
174	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
175	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
176	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
177	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD ETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0647]

서열번호	아미노산 서열
178	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
179	TQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
180	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
181	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
182	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
183	QECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS

[0648]

[0649] 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 본 발명의 펩타이드는 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)를 추가로 포함할 수 있는데, 이것은 링커 또는 다른 공유 결합에 의해서 세포외 ActRII 키메라의 N- 또는 C-말단(예를 들어, C-말단)에 융합될 수 있다. Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 2개의 Fc 도메인 단량체 사이의 상호작용을 통해 이량체(예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체)를 형성할 수 있는데, 이것을 조합하여 다량체의 Fc도메인을 형성한다. ActRII 키메라, Fc 도메인 및 링커를 함유하는 예시적인 폴리펩타이드를 하기 표

4에 제공한다. 일부 실시형태에서, 말단 라이신은 Fc 도메인 아미노산 서열에 존재하지 않는다.

표 4

링커에 의해서 Fc 도메인에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 폴리펩타이드

서열번호	아미노산 서열
107	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
108	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
109	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
110	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
184	ILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0650]

서열번호	아미노산 서열
185	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
186	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
187	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
188	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
189	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0651]

서열번호	아미노산 서열
190	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
191	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
192	GRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
193	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
194	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

[0652]

서열번호	아미노산 서열
195	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
196	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
197	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
198	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
199	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

[0653]

서열번호	아미노산 서열
200	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
201	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
202	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
203	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
204	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

[0654]

서열번호	아미노산 서열
205	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
206	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
208	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
209	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
210	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0655]

서열번호	아미노산 서열
211	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
212	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD INCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
213	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
214	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
215	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK

[0656]

서열번호	아미노산 서열
216	GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
217	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
218	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
219	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
220	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

[0657]

서열번호	아미노산 서열
221	ILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
222	ILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
223	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
224	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK GCWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
225	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0658]

서열번호	아미노산 서열
226	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
227	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
228	LGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
229	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKG CWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
230	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKG CWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0659]

서열번호	아미노산 서열
231	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
232	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
233	GRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
234	GRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQG CWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
235	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

[0660]

서열번호	아미노산 서열
236	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
237	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
238	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
239	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
240	RSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGC WLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0661]

서열번호	아미노산 서열
241	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCW LDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
242	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCW LDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
243	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
244	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
245	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

[0662]

서열번호	아미노산 서열
246	SETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCW LDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
247	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWL DDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
248	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWL DDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
249	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
250	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0663]

서열번호	아미노산 서열
251	QECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
252	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
253	ETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWL DDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
254	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
255	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
256	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0664]

서열번호	아미노산 서열
257	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD ETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
258	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
259	TQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLD DFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
260	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
261	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLD DFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
262	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDD FNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0665]

서열번호	아미노산 서열
263	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQRKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

[0666]

[0667] 추가로, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, ActRII 키메라-Fc 융합 단백질)는 인간에서 적어도 7일의 혈청 반감기를 갖는다. 폴리펩타이드는 10pM 이상의 K_D로 액티빈 A에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 마이오스타틴에 결합하고, (예를 들어, 야생형 세포외 ActRIIB에 비해서) BMP9에 대해서 감소된(예를 들어, 약한) 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, BMP9에 대해서 감소된 또는 약한 결합을 갖는 폴리펩타이드는 위치 X_3, X_4, X_5 및 X_6에 서열 TEEN 또는 TKEN을 갖는다. 일부 실시형태에서, BMP9에 대해서 감소된 또는 약한 결합을 갖는 폴리펩타이드는 위치 X_3, X_4, X_5 및 X_6에 서열 KKDS 또는 TKDS를 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 인간 BMP9에 실질적으로 결합하지 않는다.

[0668] 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 약 800pM 또는 그 미만의 K_D(예를 들어, 약 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1pM 또는 그 미만의 K_D, 예를 들어, 약 800pM 내지 약 30pM의 K_D)로 인간 액티빈 A에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는

800pM 또는 그 미만의 K_D(예를 들어, 약 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1pM 또는 그 미만의 K_D, 예를 들어, 약 800pM 내지 약 5pM의 K_D)로 인간 액티빈 B에 결합할 수 있다. 폴리펩타이드는 또한 대략 5pM 또는 그 초과(예를 들어, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 또는 200pM 또는 그 초과의 K_D)의 K_D로 성장 및 분화 인자 11(GDF-11)에 결합할 수 있다.

[0669] **II. Fc 도메인**

[0670] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 증가시키기 위해서 면역글로불린의 Fc 도메인 단량체, 또는 Fc 도메인의 단편에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함할 수 있다. Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 2개의 Fc 도메인 단량체 사이의 상호작용을 통해 이량체(예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체)를 형성할 수 있는데, 이것은 다량체의 Fc도메인을 형성한다. 당업계에 통상적으로 공지된 바와 같이, Fc 도메인은 면역글로불린의 C-말단에서 발견되는 단백질 구조이다. Fc 도메인은 C_H3 항체 불변 도메인들 사이의 상호작용에 의해 이량체화되는 2개의 Fc 도메인 단량체를 포함한다. 야생형 Fc 도메인은 Fc 수용체, 예컨대, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb, FcγRIV에 결합하는 최소한의 구조를 형성한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 통상적으로 "사멸된 Fc 도메인"의 것으로서 효과기 기능이 결핍되도록 돌연변이될 수 있다. 예를 들어, Fc 도메인은 Fc 도메인과 Fcγ 수용체 사이의 상호작용을 최소화하는 것으로 공지된 특정 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1 항체로부터 유래되고, 아미노산 치환 L234A, L235A 및 G237A를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1 항체로부터 유래되고, 아미노산 치환 D265A, K322A 및 N434A를 포함한다. 상기에 언급된 아미노산 위치는 문헌[Kabat (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))]에 따라 정의되어 있다. 아미노산 잔기의 카바트(Kabat) 넘버링은 "표준" 카바트 넘버링된 서열과의 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대하여 결정될 수 있다. 또한, 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 어떠한 면역 체계-관련 반응도 유도하지 않는다. 예를 들어, Fc 도메인 단량체에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드 이량체 중 Fc 도메인은 Fc 도메인과 Fcγ 수용체 사이의 상호작용 또는 결합이 감소되도록 변형될 수 있다. 세포외 ActRII 키메라에 융합될 수 있는 Fc 도메인 단량체의 서열을 하기에 제시한다(서열번호 48).

[0671] THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPVPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGPFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0672] 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1 항체로부터 유래되고, 서열번호 48의 서열에 비해서 아미노산 치환 L12A, L13A 및 G15A를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1 항체로부터 유래되고, 서열번호 48의 서열에 비해서 아미노산 치환 D43A, K100A 및 N212A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 말단 라이신은 서열번호 48의 서열을 갖는 Fc 도메인 단량체에 존재하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 종래의 유전자 또는 화학 수단, 예를 들어, 키메라 접합을 통해서 Fc 도메인 단량체(예를 들어, 서열번호 48)의 N- 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 원할 경우, 링커(예를 들어, 스페이서)가 세포외 ActRII 키메라와 Fc 도메인 단량체 사이에 삽입될 수 있다. Fc 도메인 단량체는 세포외 ActRII 키메라의 N- 또는 C- 말단(예를 들어, C-말단)에 융합될 수 있다.

[0673] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 Fc 도메인에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc 도메인 이량체화를 감소시키거나 저해하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 힌지 도메인을 포함한다. Fc 도메인은 면역글로불린 항체 동형 IgG, IgE, IgM, IgA 또는 IgD를 가질 수 있다. 또한, Fc 도메인은 IgG 아형(예를 들어, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3 또는 IgG4)일 수 있다. Fc 도메인은 비-자연 발생 Fc 도메인, 예컨대, 재조합 Fc 도메인일 수도 있다.

[0674] 이량체화가 감소된 Fc 도메인을 조작하는 방법에 대해서는 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 입체적 충돌로서 이량체 형성을 방해하기 위해서, 대형 측쇄를 갖는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)이 C_H3-C_H3 이량체 경계면에 도입될 수 있다. 다른 실시형태에서, 선호되는 상호작용을 제거하기 위해서, 소형 측쇄를 갖는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린 또는 트레오닌)이 C_H3-C_H3 이량체 경계면에 도

입될 수 있다. C_H3 도메인에 대형 또는 소형 측쇄를 갖는 아미노산을 도입하는 방법은 예를 들어, 문헌[Ying et al. (*J Biol Chem*. 287:19399-19408, 2012)], 미국 특허 공개 제2006/0074225호, 미국 특허 제8,216,805호 및 제5,731,168호, 문헌[Ridgway et al. (*Protein Eng*. 9:617-612, 1996), Atwell et al. (*J Mol Biol*. 270:26-35, 1997), 및 Merchant et al. (*Nat Biotechnol*. 16:677-681, 1998))]에 기재되어 있고, 이들 모두는 이들의 전문에 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0675] 추가의 다른 실시형태에서, 2개의 Fc 도메인 사이의 C_H3-C_H3 경계면을 구성하는 C_H3 도메인 중 하나 이상의 아미노산 잔기가 양으로 하전된 아미노산 잔기(예를 들어, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘) 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기(예를 들어, 아스파트산 또는 글루탐산)로 치환됨으로써, 도입된 구체적인 하전된 아미노산에 따라 상호작용이 정전기적으로 비선호성이 되게 한다. C_H3 도메인에 하전된 아미노산을 도입하여 이량체 형성을 비선호하게 하거나 방지하는 방법은 예를 들어 문헌 [Ying et al. (*J Biol Chem*. 287:19399-19408, 2012)], 미국 특허 공개 제2006/0074225호, 제2012/0244578호 및 제2014/0024111호에 기술되어 있으며, 이들 모두는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0676] 본 발명의 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 IgG1의 서열에 비해서, 하기 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: T366W, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L352K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T 및 K409I. 일부 실시형태에서, 말단 라이신은 Fc 도메인 아미노산 서열에 존재하지 않는다. 특정 일 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 IgG1의 서열에 비해서, 아미노산 치환 T366W를 포함한다. 야생형 Fc 도메인의 서열을 하기 서열번호 100에 제시한다:

[0677] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0678] 말단 라이신이 결핍된 야생형 Fc 도메인에 대한 예시적인 서열을 하기에 제공한다(서열번호 264):

[0679] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0680] **III. 알부민-결합 펩타이드**

[0681] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 혈청 단백질-결합 펩타이드에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함할 수 있다. 혈청 단백질 펩타이드에 대한 결합은 단백질 약제의 약동학을 개선시킬 수 있다.

[0682] 일례로서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 알부민-결합 펩타이드는 당업계에 일반적으로 공지된 것이다. 일 실시형태에서, 알부민 결합 펩타이드는 서열 DICLPRWGCLW(서열번호 101)를 포함한다.

[0683] 본 발명에서, 알부민-결합 펩타이드는 세포외 ActRII 키메라의 혈청 반감기를 증가시키기 위해서 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)의 N- 또는 C-말단(예를 들어, C-말단)에 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, 알부민-결합 펩타이드는 직접적으로 또는 링커를 통해서, 세포외 ActRII 키메라의 N- 또는 C-말단에 연결된다.

[0684] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 종래의 유전자 또는 화학 수단, 예를 들어, 키메라 접합을 통해서 알부민-결합 펩타이드(예를 들어, 서열번호 101)의 N- 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 원할 경우, 링커(예를 들어, 스페이서)가 세포외 ActRII 키메라와 알부민-결합 펩타이드 사이에 삽입될 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라에 알부민-결합 펩타이드를

포함시키는 것은 혈청 알부민에 대한 결합을 통해서 치료용 단백질의 보유를 연장시킬 수 있다고 예상된다.

[0685] **IV. 피브로넥틴 도메인**

[0686] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 피브로넥틴 도메인에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함할 수 있다. 피브로넥틴 도메인에 대한 결합은 단백질 약제의 약동학을 개선시킬 수 있다.

[0687] 피브로넥틴 도메인은 예를 들어 인테그린과 같은 막-연장 수용체 단백질, 및 콜라겐 및 피브린과 같은 세포외 매트릭스 성분에 결합하는 세포외 매트릭스의 고 분자량 당단백질 또는 그의 단편이다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인은 세포외 ActRII 키메라의 혈청 반감기를 증가시키기 위해서 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)의 N- 또는 C-말단(예를 들어, C-말단)에 연결된다. 피브로넥틴 도메인은 직접적으로 또는 링커를 통해서, 세포외 ActRII 키메라의 N- 또는 C-말단에 연결될 수 있다.

[0688] 일례로서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 피브로넥틴 도메인은 당업계에 일반적으로 공지된 것이다. 일부 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인은 유니프로트(UniProt) 식별번호: P02751 서열(하기에 제시된 서열번호 102)의 아미노산 610 내지 702를 갖는 피브로넥틴 유형 III 도메인이다.

[0689] GPVEVFITETPSQPNSHPIQWNAPQPSHISKYILRWRPKNSVGRWKEATIPGHLNSYTIK
GLKPGVVYEGQLISIQQYGHQEVTRFDFTTTST

[0690] 또 다른 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인은 아드넥틴 단백질이다.

[0691] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 종래의 유전자 또는 화학 수단, 예를 들어, 키메라 접합을 통해서 피브로넥틴 도메인(예를 들어, 서열번호 102)의 N- 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 원할 경우, 링커(예를 들어, 스페이서)가 세포외 ActRII 키메라와 피브로넥틴 도메인 사이에 삽입될 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라에 피브로넥틴 도메인을 포함시키는 것은 인테그린 및 세포회 매트릭스 성분, 예컨대, 콜라겐 및 피브린에 대한 결합을 통해서 치료용 단백질의 보유를 연장시킬 수 있다고 예상된다.

[0692] **V. 혈청 알부민**

[0693] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 혈청 알부민에 융합된 세포외 ActRII 키메라를 포함할 수 있다. 혈청 알부민에 대한 결합은 단백질 약제의 약동학을 개선시킬 수 있다.

[0694] 혈청 알부민은 포유동물에서 가장 풍부한 혈액 단백질인 구형의 단백질이다. 혈청 알부민은 간에서 생산되며, 혈액 혈청 단백질의 약 절반을 구성한다. 그것은 단량체성이며, 혈액에서 가용성이다. 혈청 알부민의 가장 중요한 기능 중 일부는 신체에서 호르몬, 지방산 및 기타 단백질을 수송하는 것, pH를 완충하는 것 및 혈관과 신체 조직 사이의 적절한 체액 분배에 필요한 삼투압을 유지하는 것을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 혈청 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 피브로넥틴 도메인인간 혈청 알부민은 세포외 ActRII 키메라의 혈청 반감기를 증가시키기 위해서 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)의 N- 또는 C-말단(예를 들어, C-말단)에 연결된다. 인간 혈청 알부민은 직접적으로 또는 링커를 통해서, 세포외 ActRII 키메라의 N- 또는 C-말단에 연결될 수 있다.

[0695] 일례로서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 인간 혈청 알부민은 당업계에 일반적으로 공지된 것이다. 일 실시형태에서, 혈청 알부민은 UniProt ID 번호: P02768의 서열(서열번호 103, 하기에 제시됨)을 포함한다:

MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPF
EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP
ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF
FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV
ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK
ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR
RHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFE
QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV
LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL
SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLV
AASQAALGL

[0696]

[0697] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 종래의 유전자 또는 화학 수단, 예를 들어, 키메라 접합을 통해서 인간 혈청 알부민(예를 들어, 서열번호 103)의 N- 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 원할 경우, 링커(예를 들어, 스페이서)가 세포외 ActRII 키메라와 인간 혈청 알부민 사이에 삽입될 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라에 인간 혈청 알부민을 포함시키는 것은 치료용 단백질의 보유를 연장시킬 수 있다고 예상된다.

[0698] **VI. 링커**

[0699] 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 링커에 의해서 모이어티에 융합된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열식별번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 모이어티는 폴리펩타이드의 안정성을 증가시킨다. 예시적인 모이어티는 Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 본 발명에서, 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체(예를 들어, 서열번호 48의 서열), 야생형 Fc 도메인(예를 들어, 서열번호 100 또는 서열번호 264), 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)을 갖는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드(예를 들어, 서열번호 101), 피브로넥틴 도메인(예를 들어, 서열번호 102) 또는 인간 혈청 알부민(예를 들어, 서열번호 103))와 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 22 내지 43)) 사이의 링커는 1 내지 200개의 아미노산을 포함하는 아미노산 스페이서일 수 있다. 적합한 펩타이드 스페이서에 대해서는 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 글리신, 알라닌 및 세린과 같은 유연성 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 모티프, 예를 들어, GA, GS, GG, GGA, GGS, GGG, GGGA(서열번호 49), GGGS(서열번호 50), GGGG(서열번호 51), GGGGA(서열번호 52), GGGGS(서열번호 53), GGGGG(서열번호 54), GGAG(서열번호 55), GGSG(서열번호 56), AGGG(서열번호 57) 또는 SGGG(서열번호 58)의 다수 또는 반복 모티프를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 GA 또는 GS, 예를 들어, GA, GS, GAGA(서열번호 59), GSGS(서열번호 60), GAGAGA(서열번호 61), GSGSGS(서열번호 62), GAGAGAGA(서열번호 63), GSGSGSGS(서열번호 64), GAGAGAGAGA(서열번호 65), GSGSGSGSGS(서열번호 66), GAGAGAGAGAGA(서열번호 67) 및 GSGSGSGSGSGS(서열번호 68)의 모티프를 포함하는 2 내지 12개의 아미노산을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 GGA 또는 GGS, 예를 들어, GGA, GGS, GGAGGA(서열번호 69), GGSGGS(서열번호 70), GGAGGAGGA(서열번호 71), GGSGGSGGS(서열번호 72), GGAGGAGGAGGA(서열번호 73) 및 GGSGGSGGSGGS(서열번호 74)의 모티프를 포함하는 3 내지 12개의 아미노산을 함유할 수 있다. 추가의 일부 실시형태에서, 스페이서는 GGAG(서열번호 55), GGSG(서열번호 56), 예를 들어, GGAG(서열번호 55), GGSG(서열번호 56), GGAGGGAG(서열번호 75), GGSGGGSG(서열번호 76), GGAGGGAGGGAG(서열번호 77) 및 GGSGGGSGGGSG(서열번호 78)의 모티프를 포함하는 4 내지 12개의 아미노산을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 GGGGA(서열번호 52) 또는 GGGGS(서열번호 53), 예를 들어, GGGGAGGGGAGGGGA(서열번호 79) 및 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 80)의 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)을 갖는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)와 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 22 내지 43)) 사이의 아미노산 스페이서는 GGG, GGGA(서열번호 49), GGGG(서열번호 51), GGGAG(서열번호 81), GGGAGG(서열번호 82) 또는 GGGAGGG(서열번호 83)일 수 있다.

[0700] 일부 실시형태에서, 스페이서는 또한 글리신, 알라닌 및 세린이 아닌 아미노산, 예를 들어, AAAL(서열번호 84), AAAK(서열번호 85), AAAR(서열번호 86), EGKSSGSGSESKST(서열번호 87), GSAGSAAGSGEF(서열번호 88), AEAAAKEAAAKA(서열번호 89), KESGSVSSEQLAQFRSLD(서열번호 90), GENLYFQSGG(서열번호 91), SACYCELS(서열번호 92), RSIAT(서열번호 93), RPACKIPNDLKQKVMNH(서열번호 94), GGSAGGSGSGSSGGSSGASGTGTAGGTGSGSGTGSG(서열번호 95), AAANSSIDLISVPVDSR(서열번호 96) 또는 GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGS(서열번호 97)를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 모티프, 예를 들어, EAAAK(서열번호 98)의 다수 또는 반복 모티프를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 모티프, 예를 들어, 프롤린-풍부 서열, 예컨대, $(XP)_n$(식 중, X는 임의의 아미노산(예를 들어, A, K 또는 E)일 수 있고, n은 1 내지 5임) 및 PAPAP(서열번호 99)의 다수 또는 반복 모티프를 함유할 수 있다.

[0701] 사용되는 펩타이드 스페이서 및 아미노산의 길이는 연관되는 2개 단백질 및 최종 단백질 융합 폴리펩타이드에서 원하는 유연성 정도에 따라 조정될 수 있다. 스페이서의 길이는 적절한 단백질 폴딩(folding)을 보장하고 응집물 형성을 방지하도록 조정될 수 있다.

[0702] **VII. 벡터, 숙주 세포 및 단백질 생산**

[0703] 본 발명의 폴리펩타이드는 숙주 세포로부터 생산될 수 있다. 숙주 세포는 이의 상응하는 핵산으로부터 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드 및 융합 폴리펩타이드를 발현하는 데에 필요한 필수 세포 구성요소, 예컨대, 소기관을 포함하는 비히클을 지칭한다. 이러한 핵산은 당업계에 공지된 통상의 기술(예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주사, 감염 등)에 의해 숙주 세포로 도입될 수 있는 핵산 벡터 내에 포함된다. 핵산 벡터의 선택은 부분적으로 사용될 숙주 세포에 따라 달라진다. 일반적으로, 바람직한 숙주 세포는 진핵(예를 들어, 포유동물) 또는 원핵(예를 들어, 세균) 기원 중 어느 하나의 것이다.

[0704] *핵산 벡터 작제 및 숙주 세포*

[0705] 본 발명의 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 올리고뉴클레오타이드-매개(또는 부위-지정) 돌연변이유발, PCR 돌연변이유발, 결찰 및 중첩 연장 PCR을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자는 표준 기술, 예컨대, 유전자 합성을 사용하여 수득될 수 있다. 대안적으로는, 당업계의 표준 기술, 예를 들어, QuikChange™ 돌연변이유발을 사용하여 특정 아미노산 치환을 포함하도록 야생형 세포외 ActRIIA 또는 ActRIIB를 암호화하는 핵산 분자가 돌연변이될 수 있다. 핵산 분자는 뉴클레오타이드 합성기 또는 PCR 기술을 사용하여 합성될 수 있다.

[0706] 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 핵산 분자를 복제 및 발현할 수 있는 벡터로 삽입될 수 있다. 많은 벡터가 당업계에서 이용 가능하며, 본 발명의 목적으로 사용될 수 있다. 각각의 벡터는 특정 숙주 세포와의 상용성을 위하여 조정 및 최적화될 수 있는 다양한 구성요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 벡터 구성요소는 복제 기원, 선택 마커 유전자, 프로모터, 리보솜 결합 부위, 신호 서열, 관심 단백질을 암호화하는 핵산 서열 및 전사 종료 서열을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0707] 일부 실시형태에서, 포유동물 세포가 본 발명을 위한 숙주 세포로 사용될 수 있다. 포유동물 세포 유형의 예는 인간 배아 신장(HEK)(예를 들어, HEK293, HEK 293F), 중국 햄스터 난소(CHO), HeLa, COS, PC3, Vero, MC3T3, NSO, Sp2/0, VERY, BHK, MDCK, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20, T47D, NSO(어떠한 면역글로불린 쇄도 내인성으로 생산하지 않는 뮤린 골수종 세포주), CRL7O30 및 HsS78Bst 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 이. 콜라이(*E. coli*) 세포가 본 발명을 위한 숙주 세포로 사용될 수도 있다. 이. 콜라이 균주의 예는 이. 콜라이 294(ATCC® 31,446), 이. 콜라이 λ 1776(ATCC® 31,537, 이. 콜라이 BL21(DE3)(ATCC® BAA-1025) 및 이. 콜라이 RV308(ATCC® 31,608)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 상이한 숙주 세포는 단백질 생성물의 번역 후 가공 및 변형(예를 들어, 글리코실화)을 위한 특징적이고 특이적인 기전을 가지고 있다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현되는 폴리펩타이드의 올바른 변형 및 가공을 보장하도록 선택될 수 있다. 상기한 발현 벡터는 당업계의 통상의 기술, 예컨대, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전 및 직접 미세주사를 사용하여 적절한 숙주 세포로 도입될 수 있다. 일단 벡터가 단백질 제조용 숙주 세포로 도입되고 나면, 숙주 세포는 해당될 경우 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나, 또는 원하는 서열을 암호화하는 유전자를 증폭하도록 변형된 통상적인 영양소 배지에서 배양된다. 치료용 단백질의 발현 방법에 대해서는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Paulina Balbas, Argelia Lorence (eds.) *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press; 2nd ed. 2004 and

Vladimir Voynov and Justin A. Caravella (eds.) *Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)* Humana Press; 2nd ed. 2012]을 참조한다.

[0708] *단백질 생산, 회수 및 정제*

[0709] 본 발명의 폴리펩타이드를 제조하는 데에 사용되는 숙주 세포는 당업계에 알려져 있으며 선택된 숙주 세포의 배양에 적합한 배지에서 성장될 수 있다. 포유동물 숙주 세포용으로 적합한 배지의 예는 최소 필수 배지(MEM), 둘베코 변형 이글 배지(DMEM), Expi293™ 발현 배지, 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 DMEM 및 RPMI-1640을 포함한다. 박테리아 숙주 세포용으로 적합한 배지의 예는 루리아(Luria) 브로스(LB) 및 필수 보충제, 예컨대, 선택 작용제, 예컨대, 암피실린을 포함한다. 숙주 세포는 적합한 온도, 예컨대, 약 20℃ 내지 약 39℃, 예컨대, 25℃ 내지 약 37℃, 바람직하게는 37℃ 및 CO_2 수준, 예컨대, 5 내지 10 %에서 배양된다. 주로 숙주 유기체에 따라서, 배지의 pH는 일반적으로 약 6.8 내지 7.4, 예를 들어 7.0이다. 본 발명의 발현 벡터에 유도성 프로모터가 사용되는 경우, 단백질 발현은 프로모터의 활성화에 적합한 조건 하에서 유도된다.

[0710] 일부 실시형태에서, 사용되는 발현 벡터 및 숙주 세포에 따라, 발현되는 단백질은 숙주 세포(예를 들어, 포유동물 숙주 세포)로부터 세포 배양 배지로 분비될 수 있다. 단백질 회수는 세포 배양 배지를 여과하여 세포 잔류물을 제거하는 것을 포함할 수 있다. 단백질은 추가적으로 정제될 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드는 단백질 정제 기술분야에 알려져 있는 임의의 방법, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화성 및 크기-배제 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 용해도 분별(differential solubility), 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표 준 기술에 의해 정제될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 크로마토그래피 칼럼(예를 들어, POROS HS-50 양이온 교환 크로마토그래피), 여과, 한외 여과, 염석출(salting-out) 및 투석 절차와 함께 단백질 A 칼럼(예를 들어, POROS 단백질 A 크로마토그래피)과 같은 친화성 칼럼을 적절하게 선택하고 조합하는 것에 의해 단리 및 정제될 수 있다.

[0711] 다른 실시형태에서, 발현된 단백질을 회수하기 위해서, 예컨대, 삼투 충격, 초음파처리 또는 용해에 의해 숙주 세포가 파괴될 수 있다. 일단 세포가 파괴되고 나면, 원심분리 또는 여과에 의해 세포 부스러기를 제거할 수 있다. 일부 경우에서, 폴리펩타이드는 정제를 용이하게 하기 위한 펩타이드와 같은 마커 서열에 접합될 수 있다. 마커 아미노산 서열의 예는 마이크로몰의 친화성으로 니켈-작용화된 아가로스 친화성 칼럼에 결합하는 헥사-히스티딘 펩타이드(His-태그)이다. 정제에 유용한 다른 펩타이드 태그는 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래하는 에피토프에 상응하는 헤마글루티닌 "HA" 태그를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(문헌[Wilson et al., *Cell* 37:767, 1984]).

[0712] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩타이드는 예를 들어 유전자 치료법의 맥락에서 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자를 함유하는 벡터(예를 들어, 바이러스 벡터(예를 들어 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 폭스바이러스 벡터(예를 들어, 박시니아 바이러스 벡터, 예컨대, 변형된 박시니아 앙카라(Vaccinia Ankara)(MVA)), 아데노-연관 바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터)를 투여함으로써, 대상체(예를 들어, 인간)의 세포에 의해 생산될 수 있다. 일단 대상체 세포에 진입하고 나면(예를 들어, 형질전환, 형질감염, 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 직접 미세주사, 감염 등에 의함), 벡터는 차후 세포로부터 분비되는 폴리펩타이드의 발현을 촉진할 것이다. 질환 또는 장애의 치료가 원하는 성과인 경우, 추가적인 행위는 필요하지 않을 수 있다. 단백질의 수집을 원하는 경우에는 대상체로부터 혈액이 수집된 후, 당업계에 공지된 방법에 의해 혈액으로부터 단백질이 정제될 수 있다.

[0713] **VIII. 약제학적 조성물 및 제제**

[0714] 본 발명은 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 22 내지 43)를 포함하는 폴리펩타이드)를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료용 단백질로서, 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 또는 이의 이량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)을 갖는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 인간 혈청 알부민)에 융합된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물은 치료법에서 다른 작용제(예컨대, 치료용 생물제제 및/또는 소형 분자) 또는 조성물과의 조합으로서 사용될 수 있다. 치료 유효량의 폴리펩타이드 이외에, 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 폴리펩

타이드를 암호화하는 핵산 분자(DNA 또는 RNA, 예컨대, mRNA), 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터를 포함한다.

[0715] 약제학적 조성물에서 허용 가능한 담체 및 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 허용 가능한 담체 및 부형제는 완충제, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트, HEPES 및 TAE, 항산화제, 예컨대, 아스코스브산 및 메티오닌, 보존제, 예컨대, 헥사메토늄 클로라이드, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 레소르시놀 및 벤즈 알코늄 클로라이드, 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 젤라틴, 덱스트란 및 면역글로불린, 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 아미노산, 예컨대, 글리신, 글루타민, 히스티딘 및 리신, 그리고 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 만노스, 수크로스 및 소르비톨을 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 주사 가능 제형의 형태로 비경구 투여될 수 있다. 주사용 약제학적 조성물은 비히클로서 멸균 용액 또는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 액체를 사용하여 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 멸균수, 생리 식염수 및 세포 배양 배지(예를 들어, 둘베코 변형 이글 배지(DMEM), α-변형 이글 배지(α-MEM), F-12 배지)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 제형 방법에 대해서는 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Banga (ed.) *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery Systems* (3rd ed.) Taylor & Francis Group, CRC Press (2015)]을 참조한다.

[0716] 본 발명의 약제학적 조성물은 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐과 같은 마이크로캡슐 중에 제조될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 리포좀, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀션, 나노-입자 및 나노캡슐과 같은 다른 약물 전달 시스템 중에 제조될 수도 있다. 상기 기술에 대해서는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22nd edition (2012)]에 기재되어 있다. 생체내 투여용으로 사용될 약제학적 조성물은 멸균되어야 한다. 이는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0717] 본 발명의 약제학적 조성물은 지속-방출 제형으로도 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 본 발명의 폴리펩타이드를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지속 방출 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔, 폴리락티드, L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대, LUPRON DEPOT™ 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 일부 지속-방출 제형은 수개월, 예컨대, 1 내지 6개월에 걸친 분자 방출을 가 능하게 하는 반면, 다른 제형은 더 짧은 시간 기간, 예컨대, 수일 내지 수주 동안 본 발명의 약제학적 조성물을 방출한다.

[0718] 약제학적 조성물은 필요에 따라 단위 투여 형태로 형성될 수 있다. 제약 제제에 포함되는 활성 성분, 예컨대, 본 발명의 폴리펩타이드의 양은 지정된 범위 이내의 적합한 투여량(예컨대, 0.01 내지 100mg/kg 체중 범위 이내의 투여량)이 제공되도록 하는 것이다.

[0719] 유전자 요법 약제학적 조성물은 허용 가능한 희석제 중에 존재할 수 있거나, 또는 유전자 전달 비히클이 매립되어 있는 저속 방출 매트릭스를 포함할 수 있다. 전달 방법으로 유체역학적 주사가 사용되는 경우, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터(예를 들어, 바이러스 벡터)를 함유하는 약제학적 조성물은 큰 유체 부피로 정맥내로 빠르게 전달된다. 생체내 유전자 전달 비히클로 사용될 수 있는 벡터는 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 폭스바이러스 벡터(예를 들어, 박시니아 바이러스 벡터, 예컨대, 변형된 박시니아 앙카라), 아데노-연관 바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0720] **IX. 경로, 투여량 및 투여**

[0721] 치료용 단백질로서 본 발명의 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어 정맥내 투여, 비경구 투여, 피하 투여, 근육내 투여, 동맥-내 투여, 수막강내 투여 또는 복막내 투여용으로 제제화될 수 있다. 약제학적 조성물은 경구, 비강, 스프레이, 에어로졸, 직장 또는 질 투여용으로 제형화되거나, 이를 통하여 투여될 수도 있다. 주사 가능 제형의 경우, 다양한 효과적인 약제학적 담체가 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 문헌[ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 18th ed (2014)] 참조.

[0722] 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터를 포함하는 약제학적 조성물은 유전자 전달에 의해 투여될 수 있다. 유전자 전달 방법에 대해서는 당업자에게 잘 알려져 있다. 생체내 유전자 전달 및 발현에 사용될 수 있는 벡터는 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 폭스바이러스 벡터(예를 들어, 박시니아 바이러스 벡터, 예컨대, 변형된 박시니아 앙카라(MVA)), 아데노-연관 바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 발명

의 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 분자가 직접 대상체에 투여될 수도 있다.

[0723] 본 발명의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자 또는 상기 핵산 분자를 함유하는 벡터는 유체역학적 주사 플랫폼을 사용하여 투여될 수 있다. 유체역학적 주사 방법에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자는 조작된 플라스미드(예를 들어, 바이러스 플라스미드) 중에서 강한 프로모터의 제어 하에 위치된다. 플라스미드는 종종 대량의 유체 중에서 정맥내로 빠르게 전달된다. 유체역학적 주사는 세포 투과성을 강화함으로써 대량 유체 부피의 신속한 주사로부터의 상승된 압력이 정맥으로부터의 유체 및 플라스미드 혈관외유출을 발생시키는 데에 정맥 내에서의 조절되는 유체역학적 압력을 사용한다. 핵산 분자의 발현은 주로 간에 의해 유도된다. 마우스에서, 유체역학적 주사는 종종 꼬리 정맥으로의 플라스미드의 주사에 의해 수행된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 mRNA 분자가 유체역학적 주사를 사용하여 투여될 수도 있다.

[0724] 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 투여 경로, 치료될 질환, 및 대상체의 신체적 특징, 예컨대, 연령, 체중, 일반적 건강을 포함한 인자에 따라 달라진다. 본 발명의 약제학적 조성물은 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg/kg), 더 구체적인 실시형태에서는 약 0.1 내지 약 30mg/kg, 더 구체적인 실시형태에서는 약 0.3 내지 약 30mg/kg 범위 투여량의 본 발명의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 투여량은 질환의 정도 및 대상체의 상이한 파라미터와 같은 통상적인 인자에 따라 의사에 의해 조정될 수 있다.

[0725] 약제학적 조성물은 투여 제형과 상용성인 방식으로, 그리고 증상의 개선 또는 치료를 발생시키는 데 치료적으로 효과적인 양으로 투여된다. 약제학적 조성물은 다양한 투여 형태, 예컨대, 정맥내 투약 형태, 피하 투약 형태 및 경 구 투약 형태(예를 들어, 섭취 가능 용액, 약물 방출 캡슐)로 투여된다. 일반적으로, 치료용 단백질은 0.1 내지 100mg/kg, 예컨대, 0.5 내지 50mg/kg으로 투여된다. 본 발명의 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어 매일, 매주, 격주, 4주마다, 매월, 격월, 분기마다, 반년마다, 매년 또는 의학적 필요에 따라 1회 이상(예를 들어, 1 내지 10회 또는 그 초과) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물은 매주, 격주로, 4주마다, 매월, 격월로 또는 분기마다 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 투여량은 단일 또는 다수 투여 요법 중 어느 하나로 제공될 수 있다. 투여들 사이의 시간은 의학적 병태가 개선되면 감소되거나, 환자의 건강이 저하되면 증가될 수 있다.

[0726] **X. 치료 방법**

[0727] 본 발명은 ActRIIA의 세포외 부분과 ActRIIB의 세포외 부분을 조합하는 것이 야생형 세포외 ActRIIA 및 ActRIIB에 비해서 개선된 특성(예를 들어, 개선된 리간드 결합 특성)을 갖는 ActRII 키메라를 산출한다는 발견에 기초한다. ActRIIA의 세포외 부분과 ActRIIB의 세포외 부분을 조합함으로써 생성된 ActRII 키메라는 ActRIIB의 이로운 특성(예를 들어, 근육 질량을 증가시키는 능력 및 액티빈 A 및 B에 대한 강한 결합 친화성) 및 ActRIIA의 이로운 특성(예를 들어, BMP9에 대한 감소된 결합 친화성 및/또는 Fc 융합 단백질로서 더 긴 혈청 반감기(예를 들어, ActRIIB-Fc에 비해서) 및/또는 적혈구 수준을 증가시키는 능력) 둘 다를 보유할 수 있다. ActRII 키메라는 ActRIIA 및 ActRIIB의 세포외 부분을 함유하기 때문에, 이들은 세포내 신호전달 경로를 활성화시키지 않으면서 리간드(예를 들어, 액티빈 A 및 B, 마이오스타틴, GDF11)에 결합하여 이를 격리시킴으로써 가용성일 것이며, 내인성 액티빈 수용체와 경쟁할 수 있을 것이다. 따라서, 세포외 ActRII 키메라는 상승된 액티빈 신호전달이 발병 기전에 연루된 질환 또는 병태(예를 들어, 액티빈 수용체 또는 액티빈 수용체 리간드의 증가된 발현이 관찰된 질환 또는 병태)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 마이오스타틴은 섬유증 촉진, 골격근 성장 저해 및 골 항상성 조절에 연루되어 있고, 증가된 마이오스타틴은 비만 마우스의 피하 및 내장 지방 및 비만이고 인슐린 저항성인 여성의 혈장에서 관찰되었다. 또한, 액티빈 A는 비만 쥐의 골 질환, 임상적 및 실험적 폐 고혈압, 지방 조직 및 피하 및 내장 지방에서 상향조절된다고 보고되었으며, 골모세포 활성을 저해하고, 섬유증을 촉진시킨다고 밝혀져 있다. 또다른 액티빈 수용체 리간드인 GDF11은 용혈성 빈혈의 마우스 모델에서 과발현되고 적혈구 생산의 결함과 관련된다고 밝혀져 있고, 유형 I 및 유형 II 액티빈 수용체 둘 다는 췌장 기능 및 당뇨병에 관련되어 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 액티빈 수용체 리간드(예를 들어, GDF11, 마이오스타틴 및/또는 액티빈)에 결합하여 (예를 들어, 내인성 리간드를 격리시킴으로써) 이의 내인성 액티빈 수용체와의 상호작용을 감소시키는 치료제는 다양한 질환 또는 병태, 예컨대, 근육 질환, 골 질환, 섬유증, 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병) 또는 PH(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH 또는 기타 PH)를 치료 또는 예방하는 데 치료 유용성을 가질 수 있다.

[0728] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 의학적 병태, 예를 들어, 근육 질환(예를 들어, 골격근 쇠약 또는 위축), 골 질환, 낮은 적혈구 수준(예를 들어, 낮은 헤모글로빈 수준 또는 낮은 적혈구 수치, 예를 들어, 빈혈), 섬유증, 혈소판 감소증(예를 들어, 낮은 혈소판 수치), 호중구 감소증(예를 들어, 낮은 호중구 수치), 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병), 또는 PH(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH)를 치료 및/또는 예방(예를 들어, 상기 의학적 병태의 발달을 예방하거나 상기 의학적 병태로 진단된 대상체를 치료)하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라, 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 근육 질량 및 강도를 증가시키기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 제지방을 증가시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 전에 얻은 측정치에 비해서 근육 질량 및/또는 제지방을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 근육 쇠약 또는 위축(예를 들어, 신경근육 질환, 악액질, 근감소증, 또는 치료-관련 근육 손실 또는 위축)을 초래하는 질환 또는 병태를 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 근육의 쇠약 및 위축과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0729] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라, 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 골 무기질 밀도를 증가시키기 위해서, 골 형성을 증가시키 위해서, 골 강도를 증가시키기 위해서, 골절의 위험 또는 발생을 감소시키기 위해서, 또는 골 흡수를 감소시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 골 무기질 밀도를 증가시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 흡수를 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 골 손상을 초래하는 질환(예를 들어, 골다공증 또는 골감소증)을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 골 손상과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0730] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드, 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라)는 이를 필요로 하는 대상체에서 적혈구 수준을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 헤모글로빈 수준을 증가시키거나, 적혈구 수치를 증가시키거나, 적혈구 부피를 증가시키거나, 적혈구 질량을 증가시키거나, 헤마토크리트를 증가시키거나, 적혈구 형성 또는 생산을 증가시킴), 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화의 증가를 증가시키고/시키거나(초기 또는 후기(예를 들어, 말기) 적혈구 전구세포, 예를 들어, 초기 적혈구 전구세포, 예컨대, 대집락 형성 단위-적혈구(BFU-E) 및/또는 집락 형성 단위-적혈구(CFU-E)의 성숙 및/또는 분화, 예를 들어, BFU-E 및/또는 CFU-E의 전적모구, 망상적혈구, 또는 적혈구로의 성숙 및/또는 분화를 증가시키고, 예를 들어, 전적모구 및/또는 망상적혈구 수를 증가시킴), 후기 전구체 (적혈구 전구체) 성숙(예를 들어, 말기 성숙, 예컨대, 망상적혈구의 적혈구로의 성숙, 또는 적아세포의 망상적혈구 및/또는 적혈구로의 성숙)을 증가시키고/시키거나, 초기 전구세포를 적혈구계에 동원하고/하거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키고/시키거나(예를 들어, 초기 전구체 집단을 확장시켜 전구체의 연속적인 공급을 제공하여 다염성 적아세포를 보충하고, 성숙 망상적혈구의 연속적인 공급을 가능하게 함), 적혈구형성을 통해서 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진하고/하거나 (예를 들어, 전구세포를 성숙으로 진행하도록 자극함으로써) 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 적혈구 수준을 증가시킬 수 있거나, 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시킬 수 있거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시킬 수 있거나, 초기 전구세포를 적혈구계로 동원할 수 있거나, 초기 적혈구 전구체의 수를 증가시킬 수 있거나, 적혈구형성을 통해서 적혈구 전구체의 진행을 촉진할 수 있거나, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 적혈구 수준과 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 빈혈 또는 혈액 손실)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 빈혈 또는 혈액 손실을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 다른 질환 또는 병태, 예컨대, 골수형성이상 증후군, 골수섬유증, 만성 신장 질환, 류마티스 관절염, 비효율적 조혈, 암, 또는 염증 질환(예를 들어, 크론병, SLE, 또는 궤양성 대장염), 또는 의학적 치료, 예컨대, 화학요법, 방사선 요법, 또

는 수술로 인한 빈혈을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 낮은 적혈구 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0731] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 수준(예를 들어, 증가시키 혈소판 수치)을 증가시키기 위해서, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 촉진시키기 위해서(예를 들어, 혈소판을 생산하기 위해서), 혈소판 전구세포 축적을 감소시키기 위해서, 혈액 응고를 개선시키기 위해서, 출혈 사건을 감소시키기 위해서, 피부에서 출혈(예를 들어, 점상출혈 또는 멍)을 감소시키기 위해서 그리고/또는 혈소판 형성 또는 생산을 촉진시키거나 증가시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 혈소판 수준을 증가시킬 수 있고/있거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 촉진시킬 수 있고/있거나, (예를 들어, 전구세포를 성숙으로 진행하도록 자극함으로써) 혈소판 전구세포 축적을 감소시킬 수 있고/있거나, 혈액 응고를 개선시, 출혈 사건을 감소시킬 수 있고/있거나, 피부에서 출혈을 감소시킬 수 있고/있거나 혈소판 형성 또는 생산을 촉진시키거나 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 혈소판 감소증)과 연관된 질환 또는 병태를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 거핵세포는 혈소판 감소증의 치료를 위해서 혈소판을 생성시키기 위해서 시험관내에서 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 또는 핵산을 함유하는 벡터와 접촉될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 혈소판 감소증을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 다른 질환 또는 병태, 예컨대, 골수형성이상 증후군, 골수섬유증, 골수섬유증 치료(예를 들어, JAK 저해제, 예컨대, 룩솔리티닙 또는 페드라티닙으로의 치료), 비효율적 조혈, 고세병, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 과도한 알코올 소비, 간 경화증, 암(예를 들어, 백혈병 또는 림프종), 면역 혈소판 감소증, 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염 또는 루푸스(예를 들어, SLE)), 바이러스 감염(예를 들어, C형 간염, HIV, 수두, 볼거리, 풍진, 파보바이러스 또는 엡스타인-바 바이러스), 박테리아 감염(예를 들어, 균혈증), 비타민 결핍(예를 들어, 비타민 B-12 결핍, 엽산염 결핍, 또는 철 결핍), 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법), 비장 비대, 혈전성 혈소판감소성 자반, 특발성 혈소판감소성 자반, 파종성 혈관내 응고, 용혈성 요독 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 후천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 유전성 병태(예를 들어, 비스코트-알드리히 또는 메이-헤글린 증후군), 수혈에 의한 혈소판 희석, 또는 의약에 의한 혈소판 감소(예를 들어, 헤파린, 퀴닌, 설파-함유 항생제, 예컨대, 반코마이신, 리팜핀 또는 트리메토프림, 또는 항경련제, 예컨대, 페니토인)으로 인한 혈소판 감소증을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 낮은 혈소판 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0732] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 호중구 수준을 증가시키기 위해서(예를 들어, 호중구 수치를 증가시키기 위해서), 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 또는 촉진시키기 위해서 그리고/또는 호중구 형성 또는 생산을 촉진시키거나 증가시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 호중구 수준을 증가시킬 수 있고/있거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 촉진시킬 수 있고/있거나 호중구 형성 또는 생산을 촉진시키거나 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 호중구 수준과 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 호중구 감소증)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 호중구 감소증을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 다른 질환 또는 병태, 예컨대, 골수형성이상 증후군, 골수섬유증, 비효율적 조혈, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 암(예를 들어, 백혈병), 비타민 결핍(예를 들어, B-12 결핍 또는 엽산염 결핍), 비장 비대, 자가면역 질환(예를 들어, 육아종증 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis), 루푸스(예를 들어, SLE), 에반스 증후군, 펠티 증후군, 크론병, 또는 류마티스 관절염), 바이러스 감염(예를 들어, 수두, 엡스타인-바, A형 간염, B형 간염, C형 간염, HIV/AIDS, 사이토메갈로바이러스, 뎅기열, 또는 홍역), 박테리아 감염(예를 들어,

결핵, 살모넬라 감염, 또는 패혈증), 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법), 또는 다른 의약(예를 들어, 과활동성 갑상선 치료에 사용되는 의약, 예컨대, 메티마졸 및 프로필티오우라실; 항생제, 예컨대, 반코마이신, 페니실린 G, 트리메토프림 및 옥사실린; 항바이러스 약물, 예컨대, 간시클로비어 및 발간시클로비어; 궤양성 대장염 또는 류마티스 관절염용 항염증 의약, 예컨대, 설파살라진; 불규칙적인 심장 리듬을 치료하기 위해 사용되는 약물, 예컨대, 퀴니딘 및 프로카인아마이드; 항경련제, 예컨대, 페니토인과 발프로에이트; 항정신병제, 예컨대, 클로자핀; 또는 레바미솔)으로의 치료로 인한 호중구 감소증을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 낮은 호중구 수준과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0733] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 감소시키기 위해서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 섬유증의 진행을 둔화시키거나 중단하기 위해서, 섬유증의 발병 위험을 감소시키기 위해서, 또는 섬유증의 하나 이상의 증상(예를 들어, 이의 빈도 또는 중증도)를 감소시키기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 적어도 치료 전의 섬유증의 진행과 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 섬유증의 진행과 비교하여 섬유증을 감소시키거나 섬유증의 진행을 둔화시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 섬유증을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 섬유증과 연관된 질환 또는 병태, 예컨대, 상처, B형 간염 또는 C형 간염, 지방간 질환, 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환), 심장 질환, 또는 아테롬성동맥경화증을 가질 수 있거나, 섬유증, 예컨대, 화학요법, 방사선 또는 수술의 발병과 연관된 치료 중일 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 섬유증의 발병 위험이 있는 대상체(예를 들어, 화학요법, 방사선 또는 수술로 치료될 대상체, 또는 섬유증과 연관된 질환 또는 병태, 예컨대, 상처, B형 간염 또는 C, 지방간 질환, 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환), 심장 질환, 또는 아테롬성동맥경화증을 갖는 대상체)에서 섬유증의 발병을 예방하거나 지연시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 섬유증 또는 섬유증과 연관된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0734] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 PH를 치료하기 위해서, PH를 감소시키기 위해서(예를 들어 PH의 하나 이상의 증상, 예컨대, 숨참 (호흡 곤란), 피로, 다리, 발, 배 (복수) 또는 목의 붓기(예를 들어, 부종), 가슴 통증 또는 압력, 레이싱 펄스 또는 심장 항진, 입술 또는 피부의 청색 색상(청색증), 현기증 또는 실신)의 중증도 또는 빈도를 감소시키기 위해서, PH를 예방하기 위해서(예를 들어, 이의 발병을 예방하기 위해서), PH 발병 위험을 감소시키기 위해서 또는 PH의 진행을 둔화시키거나 중단하기 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 전에 관찰된 증상 또는 진행에 비해서 또는 미치료 대상체에서의 PH의 증상 또는 진행에 비해서 PH의 증상을 감소시킬 수 있거나 PH의 진행을 둔화시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 PH를 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 특발성 PAH를 가질 수 있거나; 대상체는 PAH와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, PAH 발병 위험의 증가로 이어지는 질환 또는 병태), 예컨대, HIV 감염, 주혈흡충증, 문맥 고혈압, 폐 정맥-폐색 질환, 폐 모세관 혈관종증, 간경화증, 선천성 심장 기형, 결합 조직/자가면역 장애(예를 들어, 경피증 또는 루푸스), 또는 약물 사용 또는 남용(예를 들어, 메탐페타민 또는 코카인 사용)를 가질 수 있거나; 대상체는 PH(예를 들어, 유전성 PAH)의 가족력을 가질 수 있거나; 대상체는 정맥성 PH와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 정맥성 PH의 발병 위험 증가로 이어지는 질환 또는 병태), 예컨대, 좌심실 수축기 기능장애, 좌심실 확장기 기능장애, 심장 판막증, 선천성 심근병증, 또는 선천성/후천성 폐 정맥 협착증을 가질 수 있거나; 대상체는 저산소성 PH와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어,의 발병 위험 증가로 이어지는 질환 또는 병태 저산소성 PH), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환(예를 들어, 폐기종), 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡(예를 들어, 수면 무호흡), 폐 질환(예를 들어, 폐 섬유증), 폐포 저환기 장애, 높은 고도에 대한 만성 노출, 또는 발달 이상을 가질 수 있거나; 대상체는 혈전색전성 PH와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 혈전색전성 PH의 발병 위험 증가로 이어지는 질환 또는 병태), 예컨대, 만성 혈전색전성 폐 고혈압, 또는 폐 동맥 폐색(예를 들어, 폐 색전증, 혈관육종, 동맥염, 선천성 폐 동맥 협착증,

또는 기생충 감염)를 가질 수 있거나; 또는 대상체는 기타 PH와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 기타 PH의 발병 위험 증가로 이어지는 질환 또는 병태), 예컨대, 혈액학적 질환(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 질환), 전신성 질환(예를 들어, 사르코이드증, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 림프관근종증, 신경섬유종증, 또는 혈관염), 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 고셰병, 또는 갑상선 질환), 폐 종양 혈전성 미세혈관병증, 섬유화 종격염, 만성 신부전, 또는 분절성 폐 고혈압 (폐의 하나 이상의 엽에 제한된 폐 고혈압)를 가질 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 PH 발병 위험이 있는 대상체(예를 들어, PH(예를 들어, 유전성 PAH)의 유전력이 있는 대상체 또는 PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH의 발병 위험의 증가로 이어지는 질환 또는 병태를 갖는 대상체에서 PH의 발병을 예방하거나 지연시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 PH 또는 PH와 연관된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, PH는 PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH이다.

[0735] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 이를 필요로 하는 대상체에서 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율)을 감소시키거나, 체중 또는 체중 증가를 감소시키거나, 공복 인슐린 수준을 감소시키거나, 글루코스 제거를 증가시키거나, LDL을 감소시키거나, 트라이글리세리드를 감소시키거나, 혈청 지질 프로파일을 개선시키거나, 인슐린 감수성을 증가시키기(예를 들어, 인슐린 저항성을 감소시키) 위해서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율)을 감소시키거나, 체중 또는 체중 증가를 감소시키거나, 공복 인슐린 수준을 감소시키거나, 글루코스 제거를 증가시키거나, LDL을 감소시키거나, 트라이글리세리드를 감소시키거나, 혈청 지질 프로파일을 개선시키거나, 인슐린 감수성을 증가시키기(예를 들어, 인슐린 저항성을 감소시키) 위해서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비만 또는 당뇨병(예를 들어, 유형 1 또는 2형 당뇨병)과 연관된 질환 또는 병태를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병)을 가질 수 있거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다(예를 들어, 대상체는 과체중일 수 있거나, 비만의 가족력을 가질 수 있거나, 비만 또는 당뇨병의 발병 위험 증가와 관련과 다른 의학적 병태 또는 위험 인자(예를 들어, 노화, 또는 글루코코티코이드, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 삼환계 항우울제, 기분 안정제, 항정신병제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI)로의 치료)를 가질 수 있거나, 당뇨병의 가족력을 가질 수 있거나 전당뇨병을 가질 수 있다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체에서 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 액티빈 A, 액티빈 B, 마이오스타틴 및/또는 BMP9의 이의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)에 관한 것이다.

[0736] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 세포외 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드는 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B, 및/또는 BMP9가 이들의 내인성 수용체, 예를 들어, ActRIIA, ActRIIB 및/또는 BMPRII에 결합하는 것을 감소시키거나 저해한다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 본 발명의 폴리펩타이드의 부재 하에서의 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합에 비해서, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체에 대한 결합을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치는 것(예를 들어, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9의 이들의 내인성 수용체, 예를 들어, ActRIIA, ActRIIB 및/또는 BMPRII에 대한 결합을 감소시키거나 저해하는 것)은 대상체의 근육 질량의 증가, 대상체의 제지방의 증가, 대상체의 골 무기질 밀도 또는 골 형성의 증가, 대상체의 골 흡수의 감소, 대상체의 적혈구 수준의 증가(예를 들어, 헤모글로빈 수준, 헤마토크리트, 적혈구 수치, 적혈구 부피, 또는 적혈구 질량, 예를 들어, 적혈구 형성 또는 생산의 촉진 또는 증가), 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화의 증가, 후기 적혈구 전구체 성숙의 증가, 초기 전구세포의 적혈구계로의 동원, 적혈구 전구세포의 축적의 감소, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수의 증가, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행, 대상체의 혈소판 수준의 증가(예를 들어, 혈소판 수치, 거핵세포 분화 및/또는 성숙 및/또는 혈소판 형성 또는 생산의 증가), 혈소판 전구세포의 축적의 감소, 혈액 응고의 증가, 출혈 사건의 감소, 피부에서의 출혈의 감소, 대상체의 호중구 수준의 증가(예를 들어, 호중구 수치의 증가, 예를 들어, 호중구 생산 또는 형성의 증가), 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙의 증가, 대상체의 섬유증 또는 섬유증 발병 위험의 감소, 섬유증의 발명 지연, 섬유증 진행의 감소(예를 들어, 둔화 또는 저해), 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율) 감소, 체중 또는 체중 증가 감소, 공복 인슐린 수

준 감소, 글루코스 제거 증가, 혈청 지질 프로파일 개선, 인슐린 감수성의 증가(예를 들어, 인슐린 저항성 감소), PH 증상의 감소, PH 발병 위험의 감소, PH 발병의 지연 및/또는 PH 진행의 감소(예를 들어, 둔화 또는 저해)를 초래한다. PH는 PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH일 수 있다.

[0737] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 대상체에서 근육 질량 또는 강도를 증가시키 위해서, 제지방을 증가시키 위해서, 골 무기질 밀도를 증가시키기 위해서, 골 형성을 증가시키기 위해서, 골 강도를 증가시키기 위해서, 골절의 위험 또는 발생을 감소시키기 위해서, 골 흡수를 감소시키기 위해서, 적혈구 수준을 증가시키기 위해서, 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키기 위해서, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키기 위해서, 초기 전구세포를 적혈구계에 동원하기 위해서, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시키기 위해서, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키기 위해서, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시키기 위해서, 대상체의 혈소판 수준을 증가시키기 위해서, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키기 위해서, 혈소판 형성 또는 생산을 증가시키기 위해서, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키기 위해서, 혈액 응고를 개선시키기 위해서, 출혈 사건을 감소시키기 위해서, 피부에서 출혈을 감소시키기 위해서, 대상체의 호중구 수준을 증가시키기 위해서, 호중구 생산 또는 형성을 증가시키기 위해서, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 촉진시키기 위해서, 또는 섬유증을 감소시키기 위해서(예를 들어, 섬유증을 감소시키기 위해서, 섬유증의 발병을 예방하거나 지연시키기 위해서, 또는 섬유증의 진행을 둔화시키거나 중단시키기 위해서), 대사 질환을 치료하기 위해서, 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율)을 감소시키기 위해서, 체중 또는 체중 증가를 감소시키기 위해서, 공복 인슐린 수준을 감소시키기 위해서, 글루코스 제거를 증가시키기 위해서, 혈청 지질 프로파일을 개선시키기 위해서, PH를 예방 또는 치료하기 위해서(예를 들어, PH 증상을 감소시키기 위해서, PH의 발병을 예방하거나 지연시키기 위해서, 또는 PH의 진행을 둔화시키거나 중단시키기 위해서), 또는 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미치기 위해서 대상체에게 투여될 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체로부터 얻은 측정치와 비교하여 근육 질량 또는 강도를 증가시킬 수 있거나, 제지방을 증가시킬 수 있거나, 골 무기질 밀도를 증가시킬 수 있거나, 골 형성을 증가시킬 수 있거나, 골 강도를 증가시킬 수 있거나, 골절의 위험 또는 발생을 감소시킬 수 있거나, 골 흡수를 감소시킬 수 있거나, 적혈구 수준을 증가시킬 수 있거나, 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시킬 수 있거나, 후기 적혈구 전구체 성숙(예를 들어, 말기 성숙, 예컨대, 망상적혈구의 적혈구로의 성숙, 또는 적아세포의 망상적혈구 및/또는 적혈구로의 성숙)을 증가시킬 수 있거나, 초기 전구세포를 적혈구계로 동원할 수 있거나, 적혈구 전구세포의 축적을 감소시킬 수 있거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시킬 수 있거나, 적혈구형성을 통해 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시킬 수 있거나, 대상체의 혈소판 수준을 증가시킬 수 있거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시킬 수 있거나, 혈소판 형성 또는 생산을 증가시킬 수 있거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시킬 수 있거나, 혈액 응고를 개선시킬 수 있거나, 출혈 사건을 감소시킬 수 있거나, 피부에서 출혈을 감소시킬 수 있거나, 대상체의 호중구 수준을 증가시킬 수 있거나, 전구세포의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 촉진시킬 수 있거나, 호중구 생산 또는 형성을 증가시킬 수 있거나, 섬유증을 예방하거나 감소시킬 수 있거나, 대사 질환을 치료할 수 있거나, 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율)을 감소시킬 수 있거나, 체중 또는 체중 증가를 감소시킬 수 있거나, 공복 인슐린 수준을 감소시킬 수 있거나, 글루코스 제거를 증가시킬 수 있거나, 혈청 지질 프로파일을 개선시킬 수 있거나, PH를 예방하거나 치료할 수 있거나, 마이오스타틴, 액티빈 A, 액티빈 B 및/또는 BMP9 신호전달에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체에서 어떠한 혈관 합병증, 예컨대, 혈관 투과성 또는 누출 증가도 유발하지 않는다.

[0738] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 근육의 쇠약 또는 위축과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 근육의 쇠약 또는 위축과 관련된 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체는 신경근육 질환(예를 들어, 근육 이영양증, IBM, SMA, CMT, ALS, 중증 근육무력증, 또는 다발성 경화증), 근감소증, 악액질(예를 들어, 암 악액질, HIV-관련 악액질, 심인성 악액질(예를 들어, 심장 부전과 연관된 악액질), 만성 신장 질환과 연관된 악액질, 또는 폐 악액질(예를 들어, COPD와 연관된 악액질)), 불활동성 위축; 치료 관련 근육 손실 또는 위축

(예를 들어, 글루코코티코이드 치료, FGF-21 치료, GLP-1 치료, 비만대사 수술 , 암 요법, 또는 비만 또는 2형 당뇨병에 대한 치료), 저긴장도, 저산소증, 또는 화상 부상과 연관된 근육 손실 또는 위축을 비롯한 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 근육 이영양증은 뒤시엔느 근육 이영양증(DMD), 안면견갑상완 근육 이영양증(FSHD), 베커 근육 이영양증(BMD), 근긴장성 이영양증(DM), 선천성 근육 이영양증, 지대근 이영양증(LGMD), 원위근 이영양증(DD), 눈인두성 근육 이영양증(OPMD) 및 에머리-드라이푸스 근육 이영양증(EDMD)을 포함한다. 33개 유형의 선천성 근육 이영양증이 존재하는데, 이것은 선천성 근육 이영양증 타입 1A(MDC1A, 라미닌 알파 2 내의 돌연변이와 연관됨), 선천성 근육 이영양증 타입 1C(MDC1C, FKRP 내의 돌연변이와 연관됨), 선천성 근육 이영양증 타입 1D(MDC1D, LARGE 내의 돌연변이와 연관됨), 선천성 근육 이영양증 타입 1B(MDC1B), 후쿠야마 선천성 근육 이영양증(FCMD, 푸쿠틴(fukutin) 내의 돌연변이와 연관됨), 근육-뇌-눈 질환(MEB, 이것은 POMGnT1 내의 돌연변이와 연관될 수 있음), 워커-워버그 증후군(WWS, B3GNT1 내의 돌연변이와 연관됨(MDDGA 유형), POMT1(MDDGA1 유형), POMT2(MDDGA2 유형), ISPD(MDDGA7 유형), GTDC2(MDDGA8 유형), TMEM5(MDDGA10 유형), B3GALNT2(MDDGA11 유형), 또는 SGK196(MDDGA12 유형)), 강직성 척수근 이영양증(RSMD1, SEPN1 내의 돌연변이와 연관됨), 울리히 선천성 근육 이영양증(UCMD, COLGA1, COL6A2, 또는 COL6A3 내의 돌연변이와 연관됨) 및 인테그린 7, 인테그린 9, DOK7, 라미닌 A/C, SBP2, 또는 콜린 키나제 베타 내의 돌연변이와 연관된 근육 이영양증을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체에서 전형적으로 관찰된 측정치와 비교하여 근육 질량을 증가시키고, 예를 들어, 근육 질량, 제지방 및/또는 근육 강도를 증가시키고, 예를 들어, 근육 질량, 제지방 및/또는 근육 강도를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 근육은 골격근이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 근육 쇠약 또는 위축을 초래하는 질환 또는 병태를 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 (예를 들어, 제지방, 근육 질량, 또는 강도를 평가함으로써 또는 선천성 근육 이영양증에 대한 유전자 검사에 의해서) 대상체를 근육 쇠약 또는 위축을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 제지방, 근육 질량, 또는 강도를 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0739] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 골 질환을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 골 질환(예를 들어, 골 손상)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체는 일차성 골다공증, 이차성 골다공증, 골감소증, 골화석증, 불완전 골형성, 골절, 골암 또는 암 전이-관련 골 손실, 파제트병, 신장성 골형성장애, 치료-관련 골 손실, 신경근 질환-관련 골 손실, 화상-유도 골 손실, 거식증-관련 골 손실, 식이-관련 골 손실, 비만의 치료와 연관된 골 손실, 저중력-관련 골 손실, 또는 부동성-관련 골 손실을 포함하는 질환 또는 병태를 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 일차성 골다공증은 노화-관련 또는 호르몬-관련 골다공증(예를 들어, 에스트로겐 감소와 관련됨)이다. 일부 실시형태에서, 이차성 골다공증은 고정-유도 또는 글루코코티코이드-유도 골다공증이다. 일부 실시형태에서, 골암은 다발성 골수종이거나 암 전이-관련 골 손실은 다발성 골수종에 의해서 유발된다. 일부 실시형태에서, 치료-관련 골 손실은 FGF-21 또는 GLP-1로의 치료로 인해서, FGF-21 또는 GLP-1 함유 치료제로의 치료로 인해서, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 치료로 인해서, 비만대사 수술로 인해서, 안드로겐 또는 에스트로겐 차단 요법으로 인해서, 또는 암 요법(예를 들어, 화학요법 또는 방사선)으로 인해서 일어난다. 일부 실시형태에서, 식이-관련 골 손실은 구루병(예를 들어, 비타민 D 결핍)이다. 일부 실시형태에서, 낮은 중력 관련 골 손실은 하중-관련 골 손실의 결여이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체에서 전형적으로 관찰된 치료와 비교하여 골 무기질 밀도를 증가시키고/시키거나(예를 들어, 골 질량을 증가시킴), 골 흡수를 감소시키고/시키거나(예를 들어, 골 이화작용 활성을 감소시킴), 골 형성을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 골 동화작용 활성을 증가시키거나 골형성을 증가시킴), 골모세포 활성 또는 골모세포형성을 증가시키고/시키거나 파골세포 활성 또는 파골세포형성을 감소시키고/시키고, 예를 들어, 골 무기질 밀도를 증가시키고/시키거나, 골 흡수를 감소시키고/시키거나, 골 형성을 증가시키고/시키거나, 골모세포 활성 또는 골모세포형성을 증가시키고/시키거나 파골세포 활성 또는 파골세포형성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 뼈는 골피질 또는 소주골이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 골 질환을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 골 질환을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2,

3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 골 무기질 밀도, 골 형성, 또는 골 흡수를 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0740] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 빈혈 또는 혈액 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 낮은 적혈구 수준(예를 들어, 낮은 헤모글로빈 수준, 낮은 헤마토크리트, 또는 낮은 적혈구 수치)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체는 빈혈 또는 혈액 손실을 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 빈혈은 영양 결핍(예를 들어, 비타민 결핍, 예컨대, 비타민 B-12 결핍, 엽산염 결핍), 골수 결함(예를 들어, 발작성 야간 혜모글로빈뇨), 의약에 대한 유해 반응(예를 들어, 항-레트로바이러스 HIV 약물), 골수형성이상 증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 비효율적 조혈, 암(예를 들어, 고형 종양, 예컨대, 유방암, 폐암, 결장암; 림프계의 종양, 예컨대, 만성 림프구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종; 또는 조혈 시스템의 종양, 예컨대, 백혈병 또는 다발성 골수종), 암 치료(예를 들어, 방사선 또는 화학요법, 예를 들어, 백금-함유제로의 화학요법), 골수섬유증 치료(예를 들어, JAK 저해제, 예컨대, 룩솔리티닙 또는 페드라티닙으로의 치료), 염증성 또는 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염, 다른 염증성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 급성 또는 만성 피부 질환(예를 들어, 건선), 또는 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염), 방광염, 위염), 급성 또는 만성 신장 질환 또는 부전(예를 들어, 만성 신장 질환), 예컨대, 특발성 또는 선천성 병태, 당뇨병, 급성 또는 만성 간 질환, 급성 또는 만성 출혈, 감염(예를 들어, 말라리아, 골수염), 비장비대, 포르피린증, 혈관염, 용혈, 요로 감염, 헤모글로빈병증(예를 들어, 겸상 적혈구 질환), 지중해빈혈(예를 들어, α- 또는 β-지중해빈혈), 처그-스트라우스 증후군, 펠티 증후군, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 이식편대숙주병, 조혈 줄기 세포 이식, 골수 섬유증, 범혈구감소증, 순적혈구 무형성증, 쇤라인-헤노크 자색반, 슈와크만 증후군(예를 들어, 슈와크만-다이아몬드 증후군), 약물 사용 또는 남용(예를 들어, 알코올 남용), 또는 수혈 금기(예를 들어, 고령 환자, 동종- 또는 자가-항체를 갖는 환자, 소아 환자, 심폐질환을 갖는 환자, 종교적 이유(예를 들어, 일부 여호와의 증인)로 수혈을 거부하는 환자)와 연관된다. 골수형성이상 증후군은 단계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-SLD), 다계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-MLD), 환 철적모구를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-RS, 이것은 단계통 이형성증(MDS-RS-SLD) 및 다계통 이형성증(MDS-RS-MLD)을 포함함), 고립성 결실 염색체 기형과 연관된 골수형성이상 증후군(고립성 결실(5q)을 동반한 MDS), 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-EB; 이것은 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군을 포함함 - 타입 1(MDS-EB-1) 및 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군 - 타입 2(MDS-EB-2)), 미분류 골수형성이상 증후군(MDS-U), 또는 환 철적모구 및 혈소판증가증을 동반한 골수형성이상 증후군/골수증식성 신생물(MDS/MPN-RS-T)일 수 있다. 골수형성이상 증후군은 개정된 국제 예후 점수 체계(Revised International Prognostic Scoring System: IPSS-R)에 의해서 결정된 바와 같은 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS일 수 있다. 골수형성이상 증후군은 RS-양성 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구를 가질 수 있음) 또는 비-RS 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구가 없을 수 있음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, RS-양성 골수형성이상 증후군은 스플라이싱 인자 돌연변이, 예컨대, SF3B1 내의 돌연변이와 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 말기 성숙 결함(RS-양성 MDS에서 그리고 스플라이싱 인자 돌연변이를 갖는 대상체에서 자주 관찰되고, 이러한 대상체는 건강한 대상체에 비해서 골수에서 적혈구 전구세포를 증가시킬 수 있음)과 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 초기 조혈 결함과 연관된다(예를 들어, 초기 적혈구 발달, 예컨대, 수임(commitment) 또는 조기 분화, 이러한 대상체는 건강한 대상체 또는 말기 성숙 결함을 갖는 대상체와 비교하여 골수에서 더 적은 적혈구 전구세포를 가질 수 있음). 일부 실시형태에서, MDS는 증가된 내인성 에리쓰로포이에틴 수준과 연관된다. 일부 실시형태에서, 골수형성이상 증후군은 저세포 골수와 연관된다(예를 들어, MDS를 갖는 대상체는 저세포 골수를 갖는다). 대상체는 낮은 수혈 부담 또는 높은 수혈 부담을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 1 내지 3 RBC 단위를 제공받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 수혈을 제공받지 않았다(0 RBC 단위를 제공받았다). 일부 실시형태에서, 빈혈은 재생불량성 빈혈, 철 결핍 빈혈, 비타민 결핍 빈혈, 만성 질환의 빈혈(염증의 빈혈이라고도 불림), 골수 질환과 연관된 빈혈, 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 빈혈, 소적혈구성 빈혈, 저색소성 빈혈, 철적모구성 빈혈, 선천성 적혈구형성이상 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 판코니 빈혈, 또는 과량의 모세포를 동반한 불응성 빈혈이다. 철적모구성 빈혈은 후천성 철적모구성 빈혈 또는 선천성 철적모구성 빈혈일 수 있다. 일부 실시형태에서, 선천성 철적모구성 빈혈은 ALAS2, SLC25A38, FECH, GLRX5, HSPA9, HSCB, SLC25A38, 또는 ABCB7 내의 돌연변이와 연관된

다. 일부 실시형태에서, 선천성 철적모구성 빈혈은 PUS1, YARS2, LARS2, TRNT1, MT-ATP6, NDUFB11 또는 SLC19A2 내의 돌연변이 또는 mtDNA 돌연변이와 연관된다. 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 또한 에리쓰로포이에틴(EPO)에 잘 반응하지 않는 대상체 또는 EPO의 유해 효과(예를 들어, 고혈압, 두통, 혈관 혈전증, 인플루엔자-유사 증후군, 단락 폐색 및 심근 경색)에 민감한 대상체를 치료하기 위해서 또는 적혈구 성숙제에 반응하지 않는 대상체를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 없다. 일부 실시형태에서, 혈액 손실은 수술, 외상, 상처, 궤양, 요로 출혈, 소화관 출혈, 빈번한 혈액 공여, 또는 심한 월경 출혈(예를 들어, 월경과다)로 인한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체에서 전형적으로 관찰된 측정치와 비교하여 적혈구 수준(예를 들어, 헤모글로빈 수준, 헤마토크리트, 적혈구 수치, 적혈구 부피 및/또는 적혈구 질량)을 증가시키고/시키거나, 적혈구 형성 또는 생산을 증가시키거나 유도하고/하거나, 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키고/시키거나(예를 들어, 초기 적혈구 전구세포, 예컨대, BFU-E 및/또는 CFU-E, 예를 들어, BFU-E 및/또는 CFU-E의 전적모구, 망상적혈구, 또는 적혈구로의 성숙 및/또는 분화를 증가시킴, 예를 들어, 전적모구 및/또는 망상적혈구 수를 증가시킴), 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키고/시키거나, 초기 전구세포를 적혈구계에 동원하고/하거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키고/시키거나, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 증가시키고/시키거나 적혈구 전구세포의 축적을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 수혈에 대한 대상체의 필요성을 감소시킨다(예를 들어, 수혈 부담을 감소시키고, 예를 들어, 대상체는 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법으로 치료하기 전보다 덜 빈번한 수혈이 필요하다). 정상 적혈구 수준을 갖는 대상체는 또한 수혈에서 추후 사용을 위해서 채혈되고 저장될 수 있도록 적혈구 수준을 증가시키기 위해서 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 저위험 MDS에서 고위험 MDS 및/또는 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행을 둔화시키거나 저해한다. 예를 들어, 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS 및 낮은 수혈 부담을 갖는 대상체에서 빈혈의 치료는 (예를 들어, 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월 동안 또는 더 긴 치료 동안) 기준선 또는 치료 전 측정치로부터 1.5 g/dℓ 이상의 헤모글로빈 증가를 초래할 수 있다. 또 다른 예에서, 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS 및 높은 수혈 부담을 갖는 대상체에서 빈혈의 치료는 치료 전과 비교하여(예를 들어, 치료 동안 8주 기간을 치료 전 8주와 비교함으로써) 50% 이상의 감소 또는 4 RBC 단위 이상의 수혈 감소로 이어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로의 치료 전에 빈혈(예를 들어, 골수형성이상 증후군 또는 골수섬유증과 연관된 빈혈)을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 (예를 들어, 적혈구, 헤모글로빈, 또는 헤마토크리트 수준을 평가함으로써) 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 빈혈을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 적혈구, 헤모글로빈, 또는 헤마토크리트 수준을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0741] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 낮은 혈소판 수준(예를 들어, 낮은 혈소판 수치)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체는 혈소판 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 혈소판 감소증은 골수 결함, 골수형성이상 증후군, 골수 이식, 골수섬유증, 골수섬유증 치료(예를 들어, JAK 저해제, 예컨대, 룩솔리티닙 또는 페드라티닙으로의 치료), 비효율적 조혈, 고셰병, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 과도한 알코올 소비, 간 경화증, 암(예를 들어, 백혈병 또는 림프종), 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염, 루푸스(예를 들어, SLE), 항인지질증후군(APS), 에반스 증후군, 또는 면역 갑상선 질환), 바이러스 감염(예를 들어, C형 간염, HIV, 수두, 볼거리, 풍진, 파보바이러스 또는 엡스타인-바 바이러스), 박테리아 감염(예를 들어, 균혈증), 비장 비대, 비타민 결핍(예를 들어, 비타민 B-12 결핍, 엽산염 결핍, 또는 철 결핍), 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법), 혈전성 혈소판감소성 자반, 특발성 혈소판감소성 자반, 파종성 혈관내 응고, 용혈성 요독 증후군, 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 또는 의약에 의한 혈소판 감소(의약-유도 혈소판 감소증, 예를 들어, 헤파린, 설파-함유 항생제, 예컨대, 반코마이신, 리팜핀 또는 트리메토프림, 또는 항경련제, 예컨대, 페니토인으로의 치료에 의해서 유발된 혈소판 감소증)), 수혈에 의한 혈소판 희석, 조혈 줄기 세포 이식, 후천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 또는 수혈 금기(예를 들어, 고령 환자, 동종- 또는 자가-항체를 갖는 환자, 소아

환자, 심폐질환을 갖는 환자, 종교적 이유(예를 들어, 일부 여호와의 증인)로 수혈을 거부하는 환자)와 연관된다. 골수형성이상 증후군은 단계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-SLD), 다계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-MLD), 환 철적모구를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-RS, 이것은 단계통 이형성증(MDS-RS-SLD) 및 다계통 이형성증(MDS-RS-MLD)을 포함함), 고립성 결실 염색체 기형과 연관된 골수형성이상 증후군(고립성 결실(5q)을 동반한 MDS), 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-EB; 이것은 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군을 포함함 - 타입 1(MDS-EB-1) 및 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군-타입 2(MDS-EB-2)), 미분류 골수형성이상 증후군(MDS-U), 또는 환 철적모구 및 혈소판 증가증을 동반한 골수형성이상 증후군/골수증식성 신생물(MDS/MPN-RS-T)일 수 있다.골수형성이상 증후군은 개정된 국제 예후 점수 체계(Revised International Prognostic Scoring System: IPSS-R)에 의해서 결정된 바와 같은 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS일 수 있다. 골수형성이상 증후군은 RS-양성 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구를 가질 수 있음) 또는 비-RS 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구가 없을 수 있음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, RS-양성 골수형성이상 증후군은 스플라이싱 인자 돌연변이, 예컨대, SF3B1 내의 돌연변이와 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 말기 성숙 결함(RS-양성 MDS에서 그리고 스플라이싱 인자 돌연변이를 갖는 대상체에서 자주 관찰된다. 일부 실시형태에서, MDS는 초기 조혈(예를 들어, 수임 또는 조기 분화)에서의 결함과 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 증가된 내인성 에리쓰로포이에틴 수준과 연관된다. 일부 실시형태에서, 골수형성이상 증후군은 저세포 골수와 연관된다(예를 들어, MDS를 갖는 대상체는 저세포 골수를 갖는다). 대상체는 낮은 수혈 부담 또는 높은 수혈 부담을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 1 내지 3 RBC 단위를 제공받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 수혈을 제공받지 않았다(0 RBC 단위를 제공받았다). 일부 실시형태에서, 대상체는 에리쓰로포이에틴(EPO)에 잘 반응하지 않거나 EPO의 유해 효과(예를 들어, 고혈압, 두통, 혈관 혈전증, 인플루엔자-유사 증후군, 단락 폐색 및 심근 경색)에 민감하다. 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 또한 적혈구 성숙제에 반응하지 않는 대상체를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 없다. 일부 실시형태에서, 혈소판 감소증은 가족성 혈소판 감소증(유전성 혈소판 감소증이라고도 지칭됨, 예를 들어, 유전자 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증, 예컨대, 메이-헤글린 이상, 세바스티안 증후군, 펙트너 증후군, 엡스타인 증후군, 비스코트-알드리히 증후군, 선천성 무거핵구성 혈소판 감소증, 혈소판 저장 풀 결핍, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 베르나르-술리에증후군, 폰빌레브란트병 유형 2B, ANKRD26-관련 혈소판 감소증, 혈소판감소성 요골 결여 증후군, 골수 악성종양과 연관된 가족성 혈소판 장애(FPD/AML, RUNX1 내의 돌연변이와 연관됨), 필라민-A 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증, 또는 GATA-1 내의 돌연변이와 연관된 혈소판 감소증)이다. 일부 실시형태에서, 혈소판 감소증은 면역 혈소판 감소증이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체에서 전형적으로 관찰된 측정치와 비교하여 혈소판 수준을 증가시키고/시키거나, 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도하고/하거나, 혈소판 형성 또는 생산을 촉진시키거나 증가시키고/시키거나, 혈소판 전구세포의 축적을 감소시키고/시키거나 혈액 응고를 개선시키고/시키거나, 출혈 사건을 감소시키고/시키거나 피부에서 출혈(점상출혈 또는 멍)을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 혈소판 감소증을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 (예를 들어, 혈소판 수준을 평가함으로써) 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 혈소판 감소증을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 혈소판 수준을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0742] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 낮은 호중구 수준(예를 들어, 낮은 호중구 수치)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체는 호중구 감소증을 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 호중구 감소증은 골수 결함, 골수형성이상 증후군, 골수 수혈, 골수섬유증, 비효율적 조혈, 재생불량성 빈혈, 판코니 빈혈, 다이아몬드 블랙판 빈혈, 슈와크만 다이아몬드 증후군, 발작성 야간 혜모글로빈뇨, 피어슨 증후군, 선천성 각화이상증, 암(예를 들어, 백혈병), 비타민 결핍(예를 들어, B-12 결핍 또는 엽산염 결핍), 비장 비대, 자가면역 질환(예를 들어, 육아종증 다발혈관염, 루푸스(예를 들어, SLE), 에반스 증후군, 펠티 증

후군, 크론병, 또는 류마티스 관절염), 바이러스 감염(예를 들어, 수두, 엡스타인-바, A형 간염, B형 간염, C형 간염, HIV/AIDS, 사이토메갈로바이러스, 뎅기열, 또는 홍역), 박테리아 감염(예를 들어, 결핵, 살모넬라 감염, 또는 패혈증), 암 치료(예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법), 또는 다른 의약(예를 들어, 과활동성 갑상선 치료에 사용되는 의약, 예컨대, 메티마졸 및 프로필티오우라실; 항생제, 예컨대, 반코마이신, 페니실린 G, 트리메토프림 및 옥사실린; 항바이러스 약물, 예컨대, 간시클로비어 및 발간시클로비어; 궤양성 대장염 또는 류마티스 관절염용 항염증 의약, 예컨대, 설파살라진; 불규칙적인 심장 리듬을 치료하기 위해 사용되는 약물, 예컨대, 퀴니딘 및 프로카인아마이드; 항경련제, 예컨대, 페니토인과 발프로에이트; 항정신병제, 예컨대, 클로자핀; 또는 레바미솔), 염증, 조혈 줄기 세포 이식, 또는 수혈 금기(예를 들어, 수혈 금기(예를 들어, 고령 환자, 동종- 또는 자가-항체를 갖는 환자, 소아 환자, 심폐질환을 갖는 환자, 종교적 이유(예를 들어, 일부 여호와의 증인)로 수혈을 거부하는 환자)와 연관된다. 골수형성이상 증후군은 단계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-SLD), 다계통 이형성증을 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-MLD), 환 철적모구를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-RS, 이것은 단계통 이형성증(MDS-RS-SLD) 및 다계통 이형성증(MDS-RS-MLD)을 포함함), 고립성 결실 염색체 기형과 연관된 골수형성이상 증후군(고립성 결실(5q)을 동반한 MDS), 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군(MDS-EB; 이것은 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군을 포함함 - 타입 1(MDS-EB-1) 및 과잉 아세포를 동반한 골수형성이상 증후군 - 타입 2(MDS-EB-2)), 미분류 골수형성이상 증후군(MDS-U), 또는 환 철적모구 및 혈소판 증가증을 동반한 골수형성이상 증후군/골수증식성 신생물(MDS/MPN-RS-T)일 수 있다.골수형성이상 증후군은 개정된 국제 예후 점수 체계(IPSS-R)에 의해서 결정된 바와 같은 매우 낮은, 낮은 또는 중간 위험 MDS일 수 있다. 골수형성이상 증후군은 RS-양성 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구를 가질 수 있음) 또는 비-RS 골수형성이상 증후군(예를 들어, 골수형성이상 증후군을 갖는 대상체는 환 철적모구가 없을 수 있음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, RS-양성 골수형성이상 증후군은 스플라이싱 인자 돌연변이, 예컨대, SF3B1 내의 돌연변이와 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 말기 성숙 결함(RS-양성 MDS에서 그리고 스플라이싱 인자 돌연변이를 갖는 대상체에서 자주 관찰된다. 일부 실시형태에서, MDS는 초기 조혈(예를 들어, 수임 또는 조기 분화)에서의 결함과 연관된다. 일부 실시형태에서, MDS는 증가된 내인성 에리쓰로포이에틴 수준과 연관된다. 일부 실시형태에서, 골수형성이상 증후군은 저세포 골수와 연관된다(예를 들어, MDS를 갖는 대상체는 저세포 골수를 갖는다). 대상체는 낮은 수혈 부담 또는 높은 수혈 부담을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 1 내지 3 RBC 단위를 제공받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 낮은 수혈 부담을 갖고, 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전 8주 동안 수혈을 제공받지 않았다(0 RBC 단위를 제공받았다). 일부 실시형태에서, 대상체는 에리쓰로포이에틴(EPO)에 잘 반응하지 않거나 EPO의 유해 효과(예를 들어, 고혈압, 두통, 혈관혈전증, 인플루엔자-유사 증후군, 단락 폐색 및 심근 경색)에 민감하다. 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 또한 적혈구 성숙제에 반응하지 않는 대상체를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 ESA로 이전에 치료된 적이 없다. 일부 실시형태에서, 호중구 감소증은 만성 특발성 호중구 감소증이다. 일부 실시형태에서, 호중구 감소증은 가족성 호중구 감소증(유전성 호중구 감소증, 예를 들어, 주기성 호중구 감소증, 만성 양성 호중구 감소증, 또는 중증 선천성 호중구 감소증(SCN)이라고도 지칭됨, 이것은 유전자 ELANE(SCN1과 연관됨), HAX1(SCN3과 연관됨), G6PC3(SCN4와 연관됨), GFI1(SCN2와 연관됨), CSF3R, WAS(X-관련 호중구 감소증/X-관련 SCN과 연관됨), CXCR4, VPS45A(SCN5와 연관됨) 또는 JAGN1 내의 돌연변이와 연관될 수 있음)이다.일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 동일한 질환 또는 병태를 갖는 미치료 대상체에서 전형적으로 관찰된 측정치와 비교하여 호중구 수준을 증가시키고/시키거나, 호중구 형성 또는 생산을 증가시키거나 유도하고/하거나 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키거나 유도한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 감염에 대한 대상체의 감수성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 호중구 감소증을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 (예를 들어, 호중구 수준을 평가함으로써) 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 호중구 감소증을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 호중구 수준을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0743] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는

방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 대상체는 섬유증을 갖거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 화학요법 약물-유도 섬유증, 방사선-유도 섬유증, 폐 섬유증(예를 들어, 낭성 섬유증, 특발성 섬유증, 또는 결핵, 폐렴 또는 탄진 관련 섬유증), 간 섬유증(예를 들어, 경화증, 담도폐쇄증), 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 질환 관련 섬유증), 각막 섬유증, 심장 섬유증(예를 들어, 심내막심근 섬유증, 또는 심근 경색 관련 섬유증), 골수 섬유증, 골수섬유증, 종격동 섬유증, 후복막 섬유증, 무릎관절섬유증, 골관절 섬유증, 조직 섬유증(예를 들어, 근육 조직, 피부 표피, 피부 진피, 힘줄, 연골, 췌장 조직, 자궁 조직, 신경 조직, 고환, 난소, 부신, 동맥, 정맥, 골수, 결장, 소장, 대장, 담관, 또는 내장에 영향을 미치는 섬유증), 종양 간질, 섬유조직형성 종양, 수술성 유착, 비후성 반흔, 또는 켈로이드이다. 일부 실시형태에서, 섬유증은 상처, 화상, B형 또는 C형 간염, 지방간 질환, 주혈흡충 감염, 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환), 심장 질환, 황반 변성, 망막 또는 유리체 망막병증, 크론병, 전신성 또는 국소성 피부경화증, 아테롬성동맥경화증, 또는 재협착과 연관된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암 치료(화학요법 또는 방사선), 질환 또는 감염(예를 들어, 결핵, 폐렴, 심근 경색, B형 또는 C형 간염, 지방간 질환, 주혈흡충 감염, 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환), 심장 질환, 황반 변성, 망막 또는 유리체 망막병증, 크론병, 전신성 또는 국소성 피부경화증, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 수술, 상처, 또는 화상과 관련된 섬유증의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 이전에 얻은 측정치와 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 섬유증과 비교하여 섬유증을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 섬유증 발병을 예방하거나 섬유증의 발병 위험을 감소시킨다(예를 들어, 미치료 대상체에서의 섬유증 발병과 비교하여 섬유증 발병 위험을 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 섬유증 진행을 둔화시키거나 중단한다(예를 들어, 치료 전 진행과 비교하여 또는 치료가 없는 진행 또는 미치료 대상체에서 진행과 비교하여 섬유증의 진행을 둔화시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 섬유증의 하나 이상의 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 조직 또는 조직 기능과 비교하여 기관 또는 조직 기능(예를 들어, 섬유증을 갖는 기관 또는 조직의 기능)을 개선시킨다. 조직 및 기관 기능은 조직 및 기관 기능을 평가하는 데 일반적으로 사용되는 임의의 표준 임상 시험을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 섬유증을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 (예를 들어, 반흔 형성을 가시화하기 위해서 영상화를 사용하여) 섬유증을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 섬유증을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0744] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 PH(예를 들어, PAH, 정맥성 PH, 저산소성 PH, 혈전색전성 PH, 또는 기타 PH)를 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 대상체는 PH를 갖거나 이의 발병 위험이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, PH는 PAH이다. 일부 실시형태에서, PAH는 특발성 PAH이다. 일부 실시형태에서, PAH는 유전성 PAH이다. 일부 실시형태에서, PAH는 HIV 감염, 주혈흡충증, 문맥 고혈압, 폐 정맥-폐색 질환, 폐 모세관 혈관종증, 간 경화증, 선천성 심장 기형, 결합 조직/자가면역 장애(예를 들어, 경피증 또는 루푸스), 또는 약물 사용 또는 남용(예를 들어, 메탐페타민 또는 코카인 사용)과 관련된(예를 들어, 이들로 인해서 유발되는 또는 이들과 연관된) PAH이다. 일부 실시형태에서, PH는 정맥성 PH이다. 일부 실시형태에서, 정맥성 PH는 좌심실 수축기 기능장애, 좌심실 확장기 기능장애, 심장 판막증, 선천성 심근병증, 또는 선천성/후천성 폐 정맥 협착증과 관련된(예를 들어, 이들로 인해서 유발되는 또는 이들과 연관된) 정맥성 PH이다. 일부 실시형태에서, PH는 저산소성 PH이다. 일부 실시형태에서, 저산소성 PH는 만성 폐쇄성 폐 질환(예를 들어, 폐기종), 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡(예를 들어, 수면 무호흡), 폐 질환(예를 들어, 폐 섬유증), 폐포 저환기 장애, 높은 고도에 대한 만성 노출, 또는 발달 이상과 관련된(예를 들어, 이들로 인해서 유발되는 또는 이들과 연관된) 저산소성 PH이다. 일부 실시형태에서, PH는 혈전색전성 PH이다. 일부 실시형태에서, 혈전색전성 PH는 만성 혈전색전성 폐 고혈압, 또는 다른 폐 동맥 폐색(예를 들어, 폐 색전, 혈관육종, 동맥염, 선천성 폐 동맥 협착증, 또는 기생충 감염)과 관련된(예를 들어, 이들로 인해서 유발되는 또는 이들과 연관된) 혈전색전성 PH이다. 일부 실시형태에서, PH는 기타 PH이다. 일부 실시형태에서, 기타 PH는 혈액학적 질환(예를 들어, 만성 용혈성 빈혈, 겸상 적혈구 질환), 전신성 질환(예를 들어, 사르코이드증, 폐 랑게르한스 세포 조직구증, 림프관근종증, 신경섬유종증, 또는 혈관염), 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 고셰병, 또는 갑상선 질환), 폐 종양 혈전성 미세혈관병증, 섬유화 종격염, 만성 신부

전, 또는 분절성 폐 고혈압)와 관련된(예를 들어, 이들로 인해서 유발되는 또는 이들과 연관된) 기타 PH이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 증상의 빈도 또는 중증도와 비교하여 PH의 증상을 감소시킨다(예를 들어, 증상, 예컨대, 숨참(호흡 곤란), 피로, 다리, 발, 배(복수) 또는 목의 붓기(예를 들어, 부종), 가슴 통증 또는 압력, 레이싱 펄스 또는 심장 항진, 입술 또는 피부의 청색 색상(청색증), 현기증 또는 실신의 중증도 또는 빈도를 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 PH 발병을 예방하거나 PH의 발병 위험을 감소시킨다(예를 들어, 미치료 대상체에서의 PH 발병과 비교하여 PH 발병 위험을 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 PH 진행을 둔화시키거나 중단한다(예를 들어, 치료 전 진행과 비교하여 또는 치료가 없는 진행 또는 미치료 대상체에서 진행과 비교하여 PH의 진행을 둔화시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료전 혈관 재형성과 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 혈관 재형성과 비교하여 대상체의 심장에서 폐 혈관 재형성 또는 혈관 재형성(예를 들어, 심장 또는 폐에서 혈관 재형성의 개시 또는 진행)을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 우심실 비대와 비교하여 미치료 대상체에서의 우심실 비대와 비교하여 우심실 비대를 감소시킨다(예를 들어, 우심실 비대 또는 우심실 비대 진행)을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 골 손실과 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 골 손실과 비교하여 PH-연관된 골 손실을 감소시킨다(예를 들어, PAH-연관된 골 손실을 감소시키고, 예컨대, PAH를 갖는 대상체에서 일어나는 골 무기질 밀도의 감소를 방지 또는 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 폐 동맥 근육화 및/또는 폐 동맥 벽 비후와 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 폐 동맥 근육화 및/또는 폐 동맥 벽 비후와 비교하여 폐 동맥 근육화 및/또는 폐 동맥 벽 비후를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 우심실 보상과 비교하여 또는 미치료 대상체에서의 우심실 보상과 비교하여 우심실 보상을 감소시킨다. PH의 증상은 표준 임상 시험을 사용하여 치료 전 및 후에 평가될 수 있다. PH를 평가하는 데 통상적으로 사용되는 시험은 심전도, 폐 기능 시험, 심장초음파상, 우심장 카테터삽입, 컴퓨터 단층촬영술 스캔, 폐 혈관 저항성의 측정 및 6분 보행 시험을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 폐 혈관 저항성을 감소시킨다(예컨대, 치료 전의 폐 혈관 저항성에 비해 폐 혈관 저항성의 감소를 발생시킴). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 치료 전 6분 보행 시험에서의 수행능력에 비해 6분 보행 시험에서의 수행능력을 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 PH를 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 (예를 들어, PH 증상을 평가함으로써) 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 PH를 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) PH 증상을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0745] 본 발명은 또한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)를 투여함으로써 대사 질환(예를 들어, 비만, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병)을 갖거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 비만을 초래하는 질환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 (예를 들어, 비만의 발병 위험이 있는 대상체, 예를 들어, 과체중인 대상체, 비만의 가족력이 있는 대상체 또는 비만 위험을 증가시키는 것과 관련된 다른 의학적 병태 또는 위험 인자(예를 들어, 노화, 또는 비만의 발병과 연관된 의약, 예컨대, 글루코코티코이드(예를 들어, 코티코스테로이드, 예컨대, 프레드니손), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI, 예를 들어, 파록세틴, 미르타자핀, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린), 삼환계 항우울제(예를 들어, 아미트립틸린), 기분 안정제(예를 들어, 발프로산, 리튬), 항정신병제(예를 들어, 올란자핀, 클로르프로마진, 클로자핀), 및 당뇨병 의약(예를 들어, 인슐린, 클로르프로파마이드)으로의 치료)를 갖는 대상체에서) 비만의 발병을 예방하기 위해서그리고/또는 비만으로 이미 진단된 대상체를 치료하기 위해서 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 노화-관련 비만 또는 대사 질환을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료-관련 비만 또는 대사 질환을 갖는다. 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여는 체지방량을 감소시킴으로써 체중을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, ActRII 키메라는 제지방량을 유지하거나 증가시키면서 체지방량을 감소시킨다.

[0746] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 당뇨병(예를 들어, 노화 또는 당뇨병의 발병과 연관된 의약, 예컨대, 글루코코티코이드(예를 들어, 코티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코티코이드-유도된 진성 당뇨병), SSRI, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 기분 안정제(예를 들어, 리튬 및 발프로산) 및 항정신병제(예를 들어, 올란자핀 및 클로자핀)으로의 치료와 연관된 당뇨병 발병 위험이 있는 대상체에서 예를 들어, 유형 1 또는 2형 당뇨병)의 발병을 예방하기 위해서 그리고/또는 비만으로 이미 진단된 대상체를 치료하

기 위해서 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 노화-관련 당뇨병 또는 대사 질환을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료-관련 당뇨병 또는 대사 질환을 갖는다. 당뇨병이 발병할 가능성이 있는 대상체, 예를 들어, 당뇨병의 유전적 소인, 당뇨병의 가족력, 전당뇨병, 당뇨병과 연관된 자가면역 질환, 또 다른 대사 질환을 갖는 대상체, 노인 대상체, 또는 당뇨병의 발병과 연관된 의약으로 치료된 대상체는 β-세포의 정상적인 기능 및/또는 건강을 유지하고/하거나 β-세포에 대한 자가면역 염증 손상을 방지하거나 지연시킬 수 있도록, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라) 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는, 세포외 ActRII 키메라가 예방적으로 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라), 예를 들어, 유효량의 ActRII 키메라를 포함하는 폴리펩타이드)는 당뇨병(예를 들어, 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병)으로 진단되기 전에 또는 당뇨병의 임상적 증상, 예를 들어, 고혈당 수준, 고 공복 인슐린 수준, 인슐린 저항성, 다뇨, 다갈 및 다식의 발병 전에 개체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라는 대상체가 인슐린을 필요로 하기 전에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라의 투여는 당뇨병 환자에서 인슐린 치료에 대한 필요성을 지연시키거나, 감소시키거나, 제거할 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 본 발명의 세포외 ActRII 키메라를 투여하면 혈액으로부터의 글루코스 제거율을 증가시키는 것을 도울 수 있다.

[0747] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 체지방을 감소시킨다(예를 들어, 피하, 내장 및/또는 간 지방의 양을 감소시키거나, 지방증을 시키거나, 부고환 및 신장주위 지방 패드를 감소시키거나, 체지방 백분율을 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 체중을 감소시키거나 체중 증가를 감소시킨다(예를 들어, 체중 증가 백분율을 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 지방 세포의 증식을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 LDL을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 트라이글리세리드를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체의 혈청 지질 프로파일을 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 체지방을 감소시키고, 근육 질량을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 혈당 수준(예를 들어, 공복 글루코스 수준)을 감소시키고/시키거나 글로코스 제거를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 공복 인슐린 수준을 감소시키고/시키거나 인슐린 감수성을 증가시킨다(예를 들어, 인슐린 저항성을 감소시킨다). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 인슐린 생합성 및/또는 β-세포로부터의 분비를 조절한다. 이러한 결과는 치료 후에 얻은 측정치를 치료 전 얻은 측정치와 비교함으로써 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 음식 섭취 욕구에 영향을 미치지 않는다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드(예를 들어, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드)는 체지방을 감소시킬 수 있거나, 체중을 감소시킬 수 있거나, 근육 질량을 증가시킴으로써 인슐린 감수성 및/또는 글루코스 제거를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 대사 질환을 갖는 것으로 식별된다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체를 (예를 들어, 체중, 체지방, 글루코스 제거 또는 인슐린 감수성을 평가함으로써) 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라로 치료하기 전에 대사 질환을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 ActRII 키메라의 투여 후(예를 들어, 치료 개시 후 12시간, 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 또는 그 초과) 체지방(예를 들어, 체지방량 또는 체지방 백분율), 체중 또는 체중 증가, 공복 인슐린 수준, 글루코스 제거, 혈청 지질 프로파일, 또는 인슐린 감수성을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0748] 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드는 치료용 단백질로서 사용될 수 있는 1 내지 6개 아미노산(예를 들어, 세포외 ActRIIA 또는 ActRIIB로부터의 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 초과의 아미노산)의 단백질 C-말단 연장부를 추가로 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드에 각각 융합된 2개의 Fc 도메인 단량체의 상호작용에 의해서 형성된 이량체(예를 들어, 동종이량체 또는 이종이량체)는 치료용 단백질로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 모이어티(예를 들어, Fc 도메인 단량체, 야생형 Fc 도메인, 아미노산 치환(예를 들어, 이량체화를 감소시키는 하나 이상의 치환)이 있는 Fc 도메인, 알부민-결합 펩타이드, 피브로넥틴 도메인 또는 혈청 알부민)에 융합된 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열식별번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 포함하는 폴리펩타이드는 치료

용 단백질로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 또는 상기 핵산을 함유하는 벡터는 또한 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에 따라서 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 폴리펩타이드, 핵산, 또는 벡터는 약제학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

[0749] **실시예**

[0750] 하기 실시예는 본 발명의 일부 실시형태를 추가로 예시하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니며; 당업자에게 공지된 다른 절차, 방법 또는 기술이 대안적으로 사용될 수 있다는 것은 예시적인 특성에 의해 이해될 것이다.

[0751] **실시예 1 - ActRII 키메라 결합 친화성의 평가**

[0752] 융합 단백질을 암호화하는 발현 플라스미드를 HEK293 또는 CHO 세포에서 일시적으로 발현시키고, 컨디셔닝된 배지를 수집하였다. 컨디셔닝된 배지를 단백질 A 칼럼에 로딩하고, 표적 단백질을 저 pH 완충액으로 용리시켰다. TBS, pH 7.4로 완충액 교환 후, 정제된 단백질을 LabChip GXII(퍼킨 엘머사(Perkin Elmer))를 사용하여 CE-SDS로 특징규명하였다. 이들 단백질의 서열을 하기 표 5에 제공한다.

표 5

시험된 ActRII-Fc 및 ActRII 키메라-Fc 단백질의 서열

서열번호	아미노산 서열
ActRIIA-Fc (서열번호 105)	GAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
ActRIIB-Fc (서열번호 106)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPTGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
키메라 1-Fc (서열번호 107)	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
키메라 2-Fc (서열번호 108)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
키메라 2 E81Q-Fc (서열번호 109)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0753]

서열번호	아미노산 서열
키메라 2 I65F E81Q-Fc (서열번호 110)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVK QGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSG GGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
키메라 1/2b-Fc (서열번호 216)	GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIV KQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
키메라 3-Fc (서열번호 213)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ GCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
키메라 4-Fc (서열번호 217)	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVK KGCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

[0754]

[0755] GE Biacore 3000을 사용하여 ActRII- 및 키메라-Fc 단백질과 액티빈 A/액티빈 B/성장 분화 인자 11(GDF-11)/BMP-9/BMP-10 간의 상호작용의 동역학을 측정하였다. 항-인간 포획 항체를 Biacore 인간 항체 포획 키트(지이 라이프 사이언시스사(GE Life Sciences))의 시약 및 프로토콜을 사용하여 CM4 또는 CM5 칩의 모든 4개의 유동 세포에 고정화하였다. 간략하며, 항-인간 IgG를 고정화 완충액에서 25㎍/㎖로 희석시켰다. EDC와 NHS의 혼합물을 주입하여 센서의 카복실화된 표면을 활성화시켰다. 칩이 9000 응답 단위(RU)의 고정화 수준에 도달할 때까지 항-인간 IgG를 총 7분 동안 10㎖/분으로 활성화된 센서 칩 플로우 셀에 주입하였다. 센서 표면을 비활성화하기 위해 에탄올아민을 주입하였다. 플로우 셀 1은 비워두고, 비특이적 결합을 측정하고 차감을 위한 참조 셀로 사용하였다. 100 공명 단위의 최대 분석물 결합 반응까지 ActRII- 및 키메라-Fc 단백질을 플루우 셀 2 내지 4에서 포획하였다. 이것은 5 내지 10㎖의 ActRII- 및 키메라-FC 단백질을 200RU가 될 때까지 2㎍/㎖의 농도로 플루우 셀에 주입하여 수행하였다. 각각의 리간드를 이중 농도 시리즈로 실시하였다. 데이터는 BioLogic Software의 Scrubber2를 사용하여 분석하여 각각의 상호작용의 K_D를 계산하였다(표 6).

표 6

다양한 리간드에 대한 ActRII 키메라 결합 친화도(K_D)의 비교

작제물	액티빈 A	액티빈 B	GDF-11	BMP-9	BMP-10
ActRIIA-Fc (서열번호 105)	1000pM	373pM	81pM	25 nM	115pM
ActRIIB-Fc (서열번호 106)	63pM	23pM	115pM	278pM	67pM
키메라 1-Fc (서열번호 107)	52pM	51pM	9pM	1.8 nM	37pM
키메라 2-Fc (서열번호 108)	296pM	8pM	5pM	695pM	20pM
키메라 2 E81Q-Fc (서열번호 109)	42pM	24pM	7pM	3.7 nM	5pM
키메라 2 I65F E81Q-Fc (서열번호 110)	106pM	15pM	15pM	704pM	31pM
키메라 1/2b-Fc (서열번호 216)	17pM	< 2pM	4pM	820pM	ND
키메라 3-Fc (서열번호 213)	56pM	< 2pM	13pM	1.6 nM	ND
키메라 4-Fc (서열번호 217)	48pM	< 2pM	1.8pM	200pM	ND

[0756]

[0757] **실시예 2 - 유전자 루시퍼라제 리포트 검정을 사용한 ActRII 키메라의 평가**

[0758] 본 실험에서 ActRII- 및 키메라-Fc 단백질을 BMP-9, BMP-10, 액티빈 A, 액티빈 B 및 GDF-11 신호전달을 저해하는 능력에 대해 검정하였다. 간략하면, 리간드(BMP-9, BMP-10, 액티빈 A, 액티빈 B 또는 GDF-11)를 루시퍼라제 리포터를 발현하는 세포와 함께 인큐베이션시켜 루시퍼라제 발현을 초래하는 하류 신호전달을 활성화시켰다. 리간드를 세포에 첨가되기 전에 기능적 저해제(예를 들어 ActRII- 및 키메라-Fc 단백질)와 함께 사전 인큐베이션시켰을 때, 리간드 저해 정도에 상응하는 루시퍼라제 신호의 손실이 존재하였다.

[0759] 2개의 안정적으로 형질주입된 루시퍼라제 리포터 시스템을 사용하여 동일한 리간드에 의한 신호전달의 세포 저해를 평가하였다. BMP-반응성 BRE-루시퍼라제 작제물(2007년 Zilberberg의 프로토콜을 사용하여 생성)을 포함하는 C2C12 세포를 사용하여 BMP-9 및 BMP-10 신호전달의 저해를 평가하고, Smad 결합 요소 SBE-루시퍼라제(BPS 바이오사이언스사)를 포함하는 HEK293 세포를 사용하여 액티빈 A, 액티빈 B 및 GDF-11 신호 전달의 저해를 평가하였다. 세포를 2% FBS가 보충된 DMEM의 96웰 플레이트에 플레이팅하고 플레이트 표면에 적응시키기 위해 밤새 인큐베이터에 두었다. 각각의 키메라-Fc 또는 양성 대조군(ActRIIA-Fc 및 ActRIIB-Fc)의 10ng/㎖ 내지 100㎍/㎖ 범위의 희석 시리즈를 IC_{50} 범위의 농도에서 2% DMEM에서 만들고, 액티빈 A(1nM), 액티빈 B(1nM), GDF-11(2nM), BMP-9(0.2nM) 또는 BMP10(0.4nM)과 함께 37℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다. 리간드만 포함하고 ActRII- 또는 키메라-Fc가 없는 웰을 저해가 계산된 양성 대조군으로 사용하였다. 플레이트 상의 배지를 흡인하고, 키메라-Fc/리간드 혼합물을 배지 대체물로서 플레이트에 첨가하였다. 나머지 웰을 양성 대조군 및 배경의 복제물로 사용하였다. 플레이트를 37℃ 밤새 인큐베이션시키고, 키트 지침에 따라 Promega Steady Glo를 플레이트에 첨가하고, 웰의 OD를 Molecular Devices Spectramax M5e에서 판독하였다. 관찰된 루시퍼라제 신호를 양성 대조군에 의해 생성된 신호와 비교하여 각각의 웰에 대한 저해 백분율을 계산하였다. 저해 없음에서 완전한 저해까지 범위의 일련의 ActRII 농도를 시험함으로써 IC_{50} 농도를 4-매개변수 비선형 회귀 모델에서 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 세포-기반 검정은 내인성 세포 표면 수용체에서 신호를 저해하는 키메라의 능력을 입증한다(표 7).

표 7

다양한 리간드에 대한 루시퍼라제 리포터 반응의 ActRII 키메라에 의한 세포 저해(IC_{50})

작제물	액티빈 A	액티빈 B	GDF-11	BMP-9	BMP-10
ActRIIA-Fc (서열번호 105)	390 ng/mL	214 ng/mL	390 ng/mL	215 μg/mL	749 ng/mL
ActRIIB-Fc (서열번호 106)	65 ng/mL	231 ng/mL	138 ng/mL	0.2 μg/mL	17.8 ng/mL
키메라 1-Fc (서열번호 107)	69.2 ng/mL	72.0 ng/mL	37.2 ng/mL	27.2 μg/mL	11.6 ng/mL
키메라 2-Fc (서열번호 108)	117.1 ng/mL	21.8 ng/mL	54.8 ng/mL	14.2 μg/mL	6.9 ng/mL
키메라 2 E81Q-Fc (서열번호 109)	78.3 ng/mL	38.2 ng/mL	50.2 ng/mL	44.2 μg/mL	6.7 ng/mL
키메라 2 I65F E81Q-Fc (서열번호 110)	103.7 ng/mL	30.0 ng/mL	117.5 ng/mL	5.0 μg/mL	10.9 ng/mL
키메라 1/2-Fc (서열번호 215)	ND	89 ng/mL	ND	7. 6 μg/mL	ND
키메라 1/2b-Fc (서열번호 216)	61 ng/mL	150 ng/mL	38 ng/mL	3.2 μg/mL	ND
키메라 3-Fc (서열번호 213)	91 ng/mL	74 ng/mL	34 ng/mL	5.8 μg/mL	ND
키메라 4-Fc (서열번호 217)	170 ng/mL	94 ng/mL	41 ng/mL	1.3 μg/mL	ND
키메라 5-Fc (서열번호 218)	ND	180 ng/mL	ND	>50 μg/mL	ND
키메라 2 I65E N66T E81Q-Fc (서열번호 214)	ND	79 ng/mL	ND	>50 μg/mL	ND
키메라 2 D37R I65F E81Q-Fc (서열번호 263)	ND	>500 ng/mL	ND	>50 μg/mL	ND

[0760]

[0761] **실시예 3 - 체중 및 제지방에 대한 세포외 ActRII 키메라의 유체역학적 주사의 효과**

[0762] 수컷 C57BL/6 마우스(n=10/군)에게 볼러스(bolus)(0.75㎎/㎏)의 플라스미드 DNA(키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc, 또는 키메라 2 I65F E81Q-Fc) 또는 비히클을 단일 유체역학적 주사를 통해서 측면 꼬리 정맥(15㎍/마우스)을 통해 제공하였다. 전체 주사가 정맥으로 원활하게 흐르지 않거나 주사가 8초 이상 걸리거나 마우스가 투여 후 10분 이내에 완전히 회복되지 않은 경우 마우스를 제외하였다. 체중 및 (NMR에 의한) 제지방은 28일 동안 연구 전반에 걸쳐 종방향으로 측정하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, 키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc 및 키메라 2 I65F E81Q-Fc의 유체역학적 전달은 비히클 대조군과 비교하여 마우스에서 체중을 유의하게 증가시켰다(비히클 코호트에 비해서 ****p<0.0001). 또한, 키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc 및 키메라 2 I65F E81Q-Fc의 유체역학적 전달은 대조군과 비교하여 마우스에서 제지방을 유의하게 증가시켰다(도 3, 비히클 코호트에 비해서 ****p<0.0001).

[0763] **실시예 4 - 재조합 세포외 ActRII 키메라의 용량-반응 평가**

[0764] 8주령의 수컷 C57BL/6 마우스(n=10/군)에 비히클(Tris-Buffered Saline, pH 7.4), 키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc, 또는 키메라 2 I65F E81Q-Fc를 3, 10, 20㎎/㎏(체중 ㎏당 재조합 단백질 ㎎)으로 투여하였다. 치료를 4주 동안 주 2회(8회 투여) 복강 내 투여하였고, 연구를 연구 28일에 종료하였다. 체중을 연구 전반에 걸쳐 투여일에 기록하였고, 연구 종료 시 군을 제지방 및 지방량 분석을 위해 NMR 영상화하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, 재조합 단백질 키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc 및 키메라 2 I65F E81Q-Fc는 비히클 대조군과 비교하여 야생형 마우스에서 체중을 유의하게 증가시켰다(ns = 유의하지 않음; 비히클 코호트에 비해서 *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001). 또한, 재조합 단백질 키메라 1-Fc, 키메라 2-Fc, 키메라 2 E81Q-Fc 및 키메라 2 I65F E81Q-Fc는 대조군과 비교하여 야생형 마우스에서 제지방을 유의하게 증가시켰다

(도 5, ns = 유의하지 않음; 비히클 코호트에 비해서 *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001).

[0765] **실시예 5 - 제지방, 혈액학, 골 밀도 및 구조에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과**

[0766] 제지방, 혈액학, 골 밀도 및 구조에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 평가하기 위해, 10주령 야생형 수컷 C57Bl/6 마우스를 연구에 등록하였다. 투여 후, 마우스 체중을 측정하고, 작은 설치류 핵자기공명(NMR) 분석기(Bruker, Minispec LF50)를 사용하여 제지방을 측정하였다. 기준선 수준을 결정한 후, 각각의 마우스에게 수력학적 꼬리 정맥 주사(HDI)를 통해서 비히클(n=7) 또는 키메라 1/2-Fc(n=9), 키메라 1/2b-Fc(n=8), 키메라 3-Fc(n=8), 키메라 4-Fc(n=8), 키메라 5-Fc(n=8) 또는 키메라 2 I65E N66T E81Q-Fc(n=9)에 대한 발현 벡터를 함유하는 비히클을 0.75㎎/㎏의 용량으로 주사하였다. HDI 후 7일에, 의식이 억제된 마우스의 턱밑 정맥에서 혈액을 샘플링하였다. EDTA를 항응고제로 사용하였고, Heska HT5 수의과용 혈액 분석기를 사용하여 혈액을 분석하였다. 연구를 28일 후에 중단하고, 마지막 체질량 및 제지방을 결정하였다. 각각의 키메라의 혈청 노출 수준을 말단 체혈로부터 ELISA에 의해 결정하였다. μCT 분석을 사용하여 경골 소주골 형태측정 및 경골 밀도를 정량하였다.

[0767] 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 수준 및 절대 망상적혈구에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도 6a 내지 도 6d에 도시한다. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. *** P<0.001, **** P<0.0001. 도 7는 제지방에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도시한 도면. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. * P≤0.05 및 **** P<0.0001. 경골 무기질 밀도, 경골 근위 단부의 섬유주 골 부피 분율, 경골 근위 단부 내의 섬유주 간격 및 경골 근위 단부의 섬유주 수에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 도 8a 내지 도 8d에 도시한다. 데이터를 평균 ± SEM으로 표시한다. 통계는 Fisher LSD 사후 검정과 함께 1원 ANOVA를 사용하여 비히클 처리와 비교하여 제시한다. * P≤0.05, ** P<0.01, *** P<0.001, **** P<0.0001.

[0768] **실시예 6 - 신장 섬유증에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과**

[0769] 신장 섬유증에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과를 심장 섬유증의 일측성 요관 폐색(UUO) 마우스 모델을 사용하여 결정한다. UUO 모델은 우측 신장 기능을 그대로 유지시키면서 왼쪽 요관의 완전한 결찰을 포함한다. 간략하면, UUO를 마취 하에서 마우스에서 수행하는데, 이에 의해 좌측 요관은 측면 절개를 통해 접근되고, 2개의 합자는 5㎜ 간격으로 실크 실을 사용하여 요관의 근위 1/3에 배치된다. 가짜 수술은 요관에 합자를 배치하지 않고 유사한 방식으로 수행한다. 이 모델에서, UUO 후 14일 이내에 신장에서 심각한 섬유증이 발생하며, 샘플에서 하이드록시프롤린의 양을 직접 측정함으로써 신장 콜라겐을 측정하여 평가한다. UUO 후 14일에, 실질 손상의 결과로 건조 신장 무게가 감소한다. 가짜 또는 UUO 수술을 16주령 수컷 C57BL/6 마우스에서 수행하고, UUO 수술 마우스를 2개의 군으로 나눈다. 각각의 UUO 군은 수술 하루 전날부터, 수술 후 1, 3, 6, 8, 10 및 13일에 ActRII 키메라(10㎎/㎏) 또는 비히클(체중 부피 투여)의 피하 주사를 제공받았으며, 이는 어떠한 알려진 마우스 단백질에도 결합하지 않는다. 가짜 수술 마우스는 UUO 군과 동일한 일정을 사용하여 이 시간 동안 비히클(멸균 PBS)을 제공받는다. 모든 마우스를 수술 후 14일에 희생시켰다. 신장 중량을 측정하고, 신장을 액체 질소를 사용하여 급속 동결하고, 섬유증을 평가하기 위해 하이드록시프롤린의 양을 측정하여 콜라겐 함량을 측정할 때까지 -80℃에서 유지시킨다.

[0770] **실시예 7 - PAH에 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과**

[0771] 하나의 실험에서, 모노크로탈린(MCT, 40㎎/㎏) 단일 피하 주사를 사용하여 수컷 래트에서 PAH를 유도한다. ActRII 키메라를 사용한 치료가 PAH의 발병을 예방할 수 있는지를 결정하기 위해서, PAH 유도 24시간 후 비히클 또는 ActRII 키메라 치료군으로 래트를 무작위 배정하고, 21일 동안 ActRII 키메라(5 또는 15㎎/㎏) 또는 비히클을 사용하여 주당 2회 치료한다. 1.5% 아이소플루란을 사용하여 래트를 마취하고, 소형 동물용 고-주파수 초음파 프로브를 사용하여 동물이 앙와위로 유지되는 동안 폐 기류 가속, 우심실 기능 및 비대, 그리고 좌심실 기능을 검출함으로써, 제14일에 심전도에 의해 심실 기능 및 우심실(RV) 재형성을 조사한다. 승모 판막 및 삼첨판막을 가로지르는 도플러(doppler)를 사용하여 ActRII 키메라를 사용한 치료가 임의의 명백한 역류 또는 병변을 유도하는지를 결정한다. 제21일에, 펜토바르비톨을 사용하여 래트를 마취하고, 기관을 통하여 삽관한 후, 설치류용 인공호흡기를 사용하여 기계적으로 호흡시킨다. RV 어펙스(apex)를 통한 유체-충전 카테터를 사용하여 혈류역학을 평가한다. PBS 후 이어서 1% 파라폼알데하이드를 사용하여 래트를 관류시킨다. RV 비대(RVH)를 측정하기 위하여, 심장을 제거하고, 좌심실과 격막(LV+S)으로부터 RV가 없는 벽을 절제하여, 별도로 칭량한다. RV/(LV+S) 비로부터 RVH의 정도를 결정한다.

[0772] 두 번째 실험에서, 모노크로탈린(MCT, 40mg/kg) 단일 피하 주사를 사용하여 수컷 래트에서 PAH를 유도한다. ActRII 키메라로의 치료가 PAH의 진행을 둔화시키거나 감소시킬 수 있는지를 결정하기 위해서, 제18일에 래트에게 다시 MCT를 주사하고, 비히클 또는 ActRII 키메라 치료군으로 무작위 배정한다. 래트에게 ActRII 키메라(15 mg/kg) 또는 비히클을 주 3회 주사한다. 혈역학 및 RVH를 상기에 기재된 바와 같이 제35일에 조사한다.

[0773] **실시예 8 - 비만 대한 세포외 ActRII 키메라의 효과**

[0774] 성체 수컷 C57BL/6 마우스를 체중-일치 치료군(n=10/군)에 배정한다. 모든 동물은 일반 식단(Chow; Purina LabDiet 5001; 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 또는 고지방식(HFD; Research Diets D12331; 미국 뉴저니주 뉴 브런스위크 소재)으로 유지된다. Chow- 및 HFD-공급 군을 60일 동안 ActRII 키메라 또는 비히클 중 하나로 주 2회 투여되는 군으로 추가로 나눈다. 체중을 치료 시 주 2회 측정한다. 체성분을 기준선(치료제 투여 전 및 HFD 전달 전)에서 MiniSpec LF50을 사용하여 측정한 다음 연구가 끝날 때까지 격주로 측정한다. 연구 종료일에 관심 조직(혈청, 혈장, 근육 및 지방 저장소)을 외과적으로 제거하고 무게를 잰다. 혈청 샘플을 그 다음 지방증의 바이오마커에 대해 평가하고, 혈장을 Hba1c 수준에 대해 평가한다.

[0775] **실시예 9 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 근육 질환의 치료**

[0776] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 근육 질량을 증가시키거나 근육 강도를 유지하거나 개선시키도록(예를 들어, 근육 쇠약을 감소시키도록) 하기 위해서 근육 질환(예를 들어, 신경근육 질환, 예컨대, 근육 이영양증, IBM, SMA, CMT, ALS, 중증 근육무력증, 또는 다발성 경화증; 근감소증; 또는 악액질)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 치료 방법은 근육 질환에 대한 표준 임상 시험(예를 들어, 혈액 시험, 근육 생검, 유전자 시험, 및/또는 근전도)에 기초하여 치료 후보로서 대상체를 진단하거나 식별하는 것을 포함할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 근육 질환을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사) 또는 국소 투여(예를 들어, 근육내 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500mg/kg)으로 투여한다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 세포외 ActRII 키메라는 근육 질량을 증가시키거나 근육 강도를 유지하거나 개선시키(예를 들어, 근육 쇠약을 감소시키)는 충분한 양으로 투여된다.

[0777] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 환자의 근육 질량, 근육 강도 및 운동 기능을 모니터링할 수 있다. 환자가 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 근육 질량 증가를 나타내거나 근육 강도를 개선시킨다는 소견은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0778] **실시예 10 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 골 질환의 치료**

[0779] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 골 무기질 밀도를 증가시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 흡수를 감소시키거나, 골 손실을 감소시키거나, 골절의 위험 또는 발생을 감소시키도록 하기 위해서 골 질환(예를 들어, 골다공증, 불완전 골형성, 또는 골감소증)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 치료 방법은 골 무기질 밀도에 대한 표준 임상 시험(예를 들어, 이중 X선 흡광광도법)에 기초하여 치료 후보로서 대상체를 진단하거나 식별하는 것을 포함할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 골 질환을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500mg/kg)으로 투여한다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또

는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 골 무기질 밀도를 증가시키거나, 골 형성을 증가시키거나, 골 흡수를 감소시키거나, 골 손실을 감소시키거나, 골절의 위험 또는 발생을 감소시키기에 충분한 양으로 세포외 ActRII 키메라를 투여한다.

[0780] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 이중 X선 흡광광도법을 수행함으로써 환자의 골 무기질 밀도를 모니터링할 수 있다. 환자가 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 골 무기질 밀도 증가, 골 형성 증가, 골 흡수 감소, 골 손실 감소, 골절 위험 또는 발생 감소를 나타낸다는 소견은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0781] **실시예 11 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 빈혈의 치료**

[0782] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 적혈구 질량의 매개변수, 예컨대, 적혈구 수치, 헤모글로빈 수준, 또는 헤마토크리트를 증가시키거나 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키거나, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시키거나 초기 전구세포를 적혈구계에 동원하도록 하기 위해서 빈혈(예를 들어, 염증의 빈혈, 골수섬유증과 연관된 빈혈, 골수형성이상 증후군과 연관된 빈혈 또는 만성 신장 질환과 연관된 빈혈)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 치료 방법은 혈액학적 매개변수를 측정하는 혈액 검사에 기초하여 치료 후보로서 대상체를 진단하거나 식별하는 것을 포함할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 빈혈을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500㎎/㎏(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500㎎/㎏)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 헤모글로빈 수준을 증가시키거나, 적혈구 수치를 증가시키거나, 헤마토크리트를 증가시키거나 적혈구 전구세포의 성숙 및/또는 분화를 증가시키거나, 후기 적혈구 전구체 성숙을 증가시키거나, 초기 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 수를 증가시키거나, 적혈구형성을 통한 적혈구 전구체 및/또는 전구세포의 진행을 촉진시키거나 초기 전구세포를 적혈구계에 동원하기에 충분한 양으로 세포외 ActRII 키메라를 투여한다.

[0783] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 혈액 검사를 수행함으로써 환자의 헤모글로빈 수준, 적혈구 수치 또는 헤마토크리트를 모니터링할 수 있다. 환자가 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 헤모글로빈 수준, 적혈구 수치 또는 헤마토크리트의 개선을 나타낸다는 소견은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0784] **실시예 12 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 섬유증의 치료**

[0785] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 섬유증의 증상을 감소시키거나 섬유증의 진행을 둔화시키거나 중단하도록 하기 위해서 섬유증(예를 들어, 폐 섬유증, 골수섬유증, 또는 만성 신장 질환과 연관된 섬유증)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 치료 방법은 섬유증에 대한 임상 시험(예를 들어, 영상 검사, 예컨대, X선 또는 CT 스캔)에 기초하여 치료 후보로서 대상을 진단하거나 식별하는 것을 포함할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 섬유증을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있거나 섬유증 조직 또는 기관에 국소 투여(예를 들어, 주사)할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500㎎/㎏(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400,

450, 또는 500mg/kg)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 세포외 ActRII 키메라는 섬유증의 증상을 감소시키거나 섬유증의 진행을 둔화시키거나 중단시키기에 충분한 양으로 투여된다.

[0786] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 영상 검사를 수행함으로써 환자의 섬유증을 모니터링할 수 있고, 표준 임상 시험을 사용하여 환자의 증상을 모니터링할 수 있다. 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 환자의 증상이 감소되거나 환자의 섬유증의 진행이 둔화되거나 중단된다는 소견은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0787] **실시예 13 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 폐 고혈압의 치료**

[0788] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 PH의 증상을 감소시키거나 PH의 진행을 둔화시키거나 중단하도록 하기 위해서 폐 고혈압(PH, 예를 들어, PAH)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 치료 방법은 PH에 대한 표준 임상 시험(예를 들어, 심초음파, 심전도, 흉부 X선, 또는 우측 심장 카테터 삽입)에 기초하여 치료 후보로서 대상체를 진단하거나 식별하는 것을 포함할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 PH를 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500mg/kg)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 세포외 ActRII 키메라는 PH의 증상을 감소시키거나 PH의 진행을 둔화시키거나 중단시키기에 충분한 양으로 투여된다.

[0789] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 영상 검사를 수행함으로써 환자의 섬유증을 모니터링할 수 있고, 표준 임상 시험을 사용하여 환자의 증상을 모니터링할 수 있다. 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 환자의 증상, PH의 증상이 감소되거나 환자의 PH의 진행이 둔화되거나 중단된다는 소견은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0790] **실시예 14 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 대사 질환의 치료**

[0791] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 대상체의 체중, 체지방 또는 체지방 백분율을 감소시키거나 혈청 지질 프로파일을 개선시키도록 하기 위해서 대사 질환(예를 들어, 비만)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 비만을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500mg/kg)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 대상체의 체중, 체지방 또는 체지방 백분율을 감소시키거나 혈청 지질 프로파일을 개선시키기에 충분한 양으로 세포외 ActRII 키메라를 투여한다.

[0792] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 영상 검사를 수행함으로써 환자의 섬유증을 모니터링할 수 있고, 표준 임상 시험을 사용하여 환자의 증상을 모니터링할 수 있다. 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 환자의 체중, 체지방, 또는 체지방 백분율이 감소되거나 환자의 혈청 지질 프로파일이 개선된다는 소견은 환자가 치료

에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0793] **실시예 15 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 혈소판 감소증의 치료**

[0794] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 혈소판 수준을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 혈소판 수치를 증가시킴), 혈소판 생산을 증가시키고/시키거나 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키도록 하기 위해서 혈소판 감소증(예를 들어, 골수형성이상 증후군 또는 골수섬유증과 연관된 혈소판 감소증)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 혈소판 감소증을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500mg/kg)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 혈소판 수준을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 혈소판 수치를 증가시킴), 혈소판 생산을 증가시키고/시키거나 거핵세포 분화 및/또는 성숙을 증가시키기에 충분한 양으로 세포외 ActRII 키메라를 투여한다.

[0795] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 혈액 검사를 사용하여 혈소판 수치를 모니터링할 수 있다. 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 환자의 혈소판 수지가 증가된다는 소견(예를 들어, 혈소판 수치 증가 소견)은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0796] **실시예 16 - 세포외 ActRII 키메라의 투여에 의한 호중구 감소증의 치료**

[0797] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 해당 분야의 의사는 호중구 수준을 증가(예를 들어, 호중구 수치를 증가)시키고/시키거나, 호중구 생산을 증가시키고/시키거나 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키도록 하기 위해서 호중구 감소증(예를 들어, 골수형성이상 증후군 또는 골수섬유증과 연관된 호중구 감소증)을 갖는 대상체, 예컨대, 인간 환자를 치료할 수 있다. 대상체를 치료하기 위해서, 해당 분야의 의사는 대상체에게 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라를 함유하는 조성물을 호중구 감소증을 치료하기 위해서 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사)에 의해 대상체에게 투여할 수 있다. 세포외 ActRII 키메라(예를 들어, 서열번호 1 내지 43(예를 들어, 서열번호 22 내지 43) 중 어느 하나의 서열을 갖는 세포외 ActRII 키메라)는 치료적 유효량, 예컨대, 0.01 내지 500mg/kg(예를 들어, 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500mg/kg)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세포외 ActRII 키메라를 격월로, 월 1회, 4주 1회, 2주 1회 또는 적어도 주 1회 또는 그 초과(예를 들어, 주 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7회 또는 그 초과)로 투여한다. 호중구 수준을 증가시키고/시키거나(예를 들어, 호중구 수치를 증가시킴), 호중구 생산을 증가시키고/시키거나 전구세포(예를 들어, 골수 전구세포, 골수아세포 또는 골수세포)의 호중구로의 분화 및/또는 성숙을 증가시키기에 충분한 양으로 세포외 ActRII 키메라를 투여한다.

[0798] 환자에게 조성물을 투여한 후, 당업자는 다양한 방법에 의해서 요법에 반응한 환자의 개선을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 의사는 혈액 검사를 사용하여 호중구 수치를 모니터링할 수 있다. 조성물의 투여 전 시험 결과와 비교하여 조성물의 투여 후에 환자의 호중구 수지가 증가된다는 소견(예를 들어, 호중구 수치 증가 소견)은 환자가 치료에 양호하게 반응한다는 것을 나타낸다. 필요에 따라서 후속 용량을 결정하여 투여할 수 있다.

[0799] **다른 실시형태**

[0800] 구체적인 실시형태와 함께 본 발명을 기술하기는 하였지만, 추가적인 변형이 가능하며, 본 출원이 일반적으로 본 발명의 원리에 따르는 본 발명의 임의의 변경, 용도 또는 개작을 포괄하고자 하고, 본 개시내용으로부터의 이와 같은 이탈을 포함시키는 것이 본 발명이 당업계에 알려져 있거나 통상적인 관습에 속하며, 이전에 제시된 본질적인 특징에 적용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0801] 모든 공개, 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고도 개별적으로 그 전체가 참조에 의해 포함되는 것으로 나타낸 것과 같은 동일한 정도로 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0802] 기타 실시형태는 하기의 청구범위에 속한다.

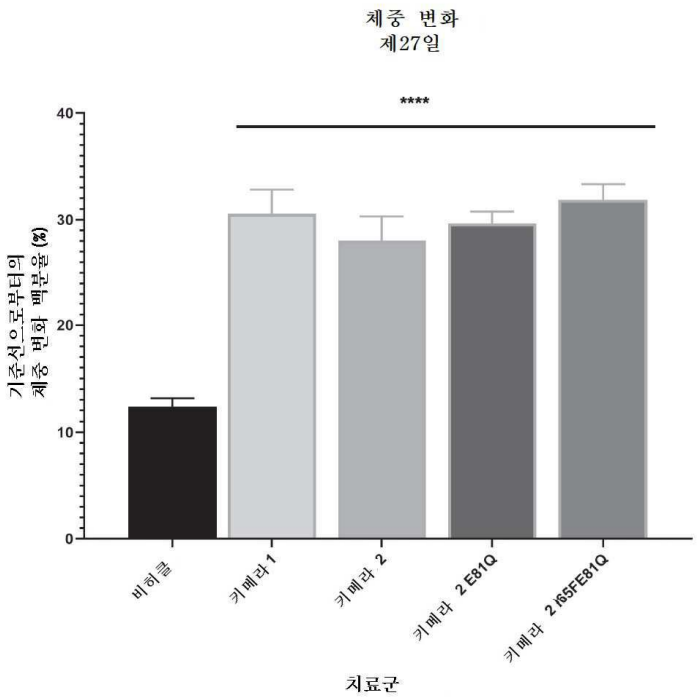
도면

도면1

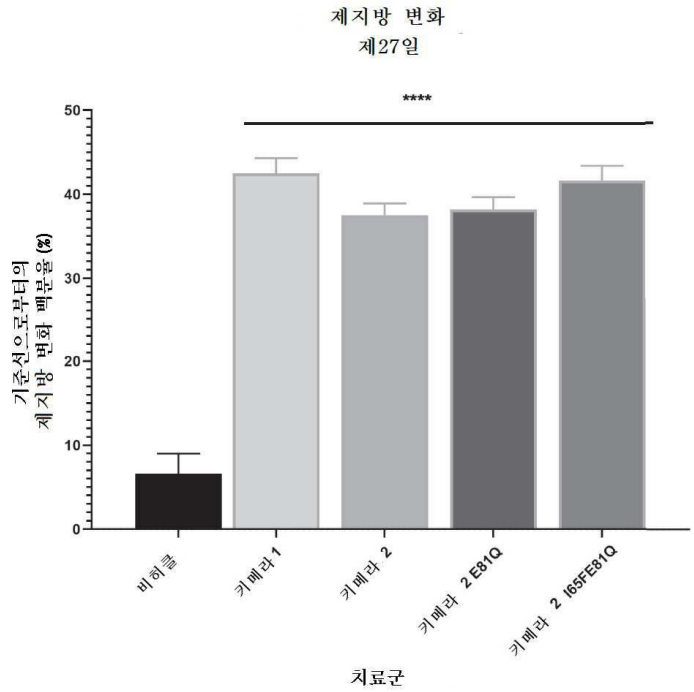
```
키메라 1                GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 22)
키메라 2                --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 23)
키메라 2 E81Q           --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 24)
키메라 2 I65F_E81Q      --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 25)
키메라 1/2              GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 40)
키메라 1/2b             GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 41)
키메라 3                --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 28)
키메라 4                --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 42)
키메라 5                --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 43)
키메라 I65E N66T E81Q   --GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS
  (서열번호 37)
```

ActRIIA ActRIIB 비-ActRIIA 또는 ActRIIB 치환

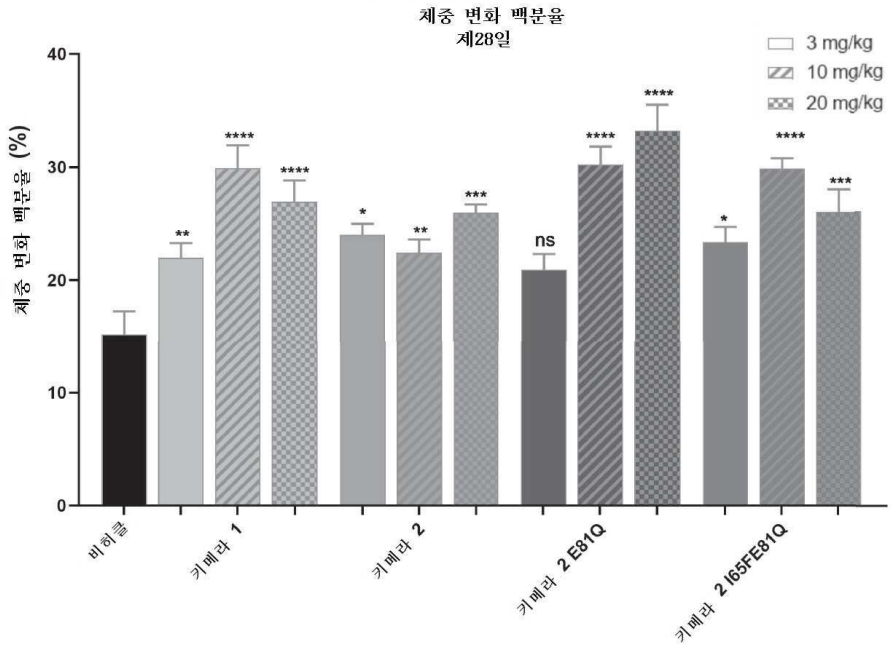
도면2



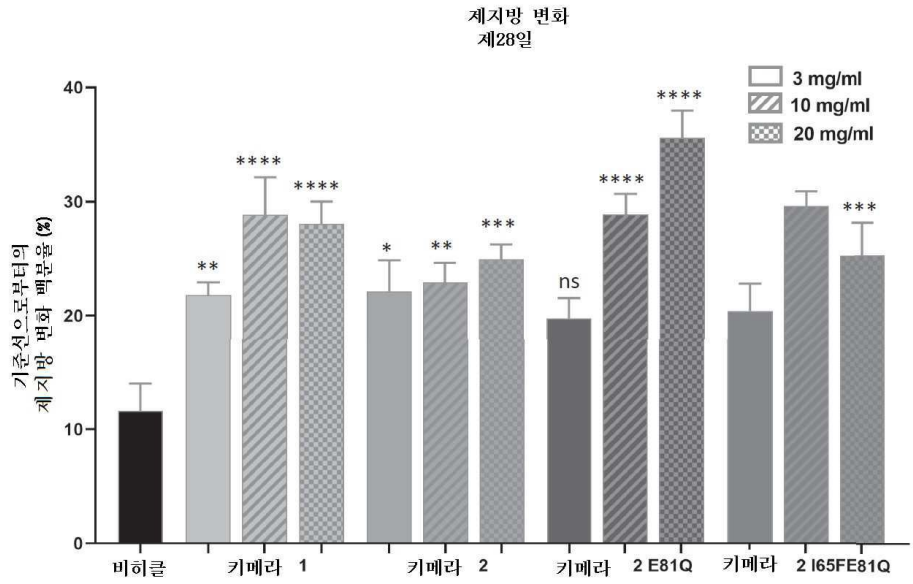
도면3


제지방 변화
제27일
****
기준선으로부터의
제지방 변화 백분율 (%)
50
40
30
20
10
0
비히클
키메라 1
키메라 2
키메라 2 E81Q
키메라 2 I65FE81Q
치료군

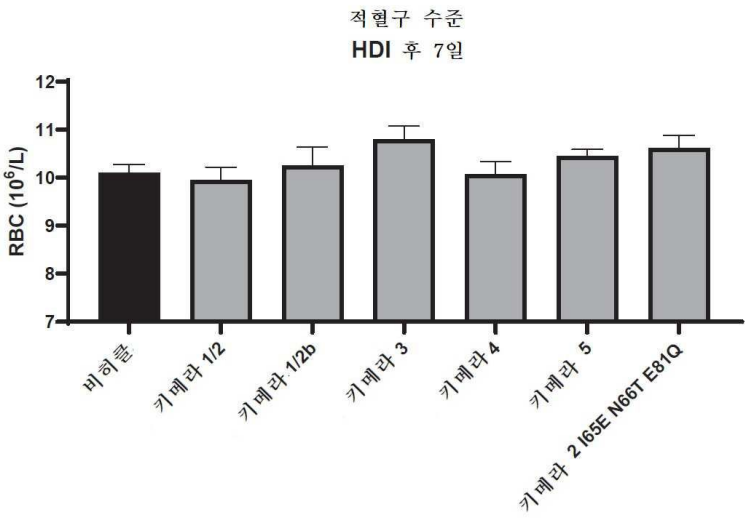
도면4


체중 변화 백분율
제28일
3 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
체중 변화 백분율 (%)
40
30
20
10
0
**
****
****
*
**
***
ns
****
****
*
****
***
비히클
키메라 1
키메라 2
키메라 2 E81Q
키메라 2 I65FE81Q

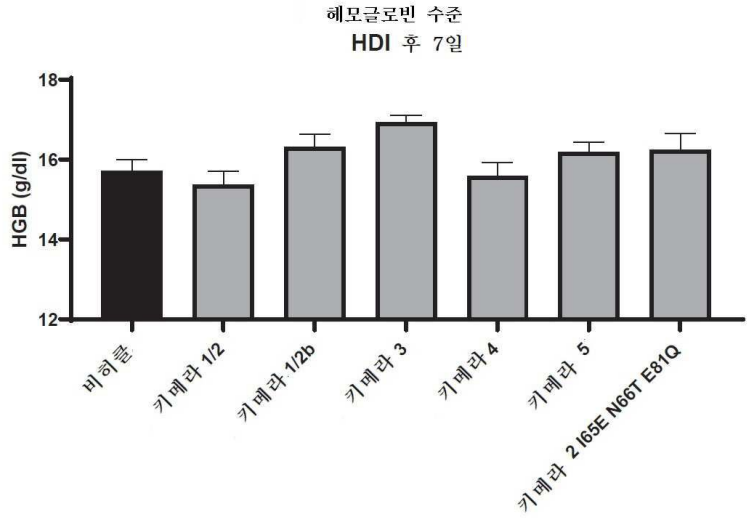
도면5


제지방 변화
제28일
3 mg/ml
10 mg/ml
20 mg/ml
기준선으로부터의
제지방 변화 백분율 (%)
40
30
20
10
0
**
****
****
*
**
***
ns
****
****
***
비히클
키메라 1
키메라 2
키메라 2 E81Q
키메라 2 I65FE81Q

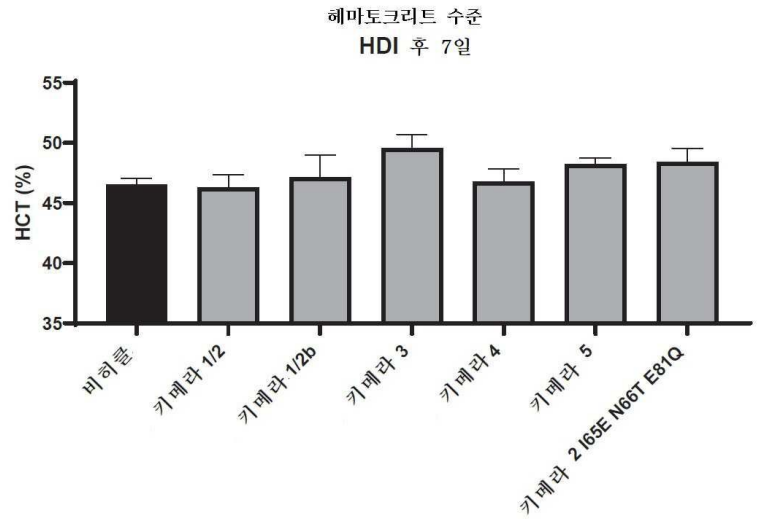
도면6a


적혈구 수준
HDI 후 7일
RBC (10^6/L)
12
11
10
9
8
7
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

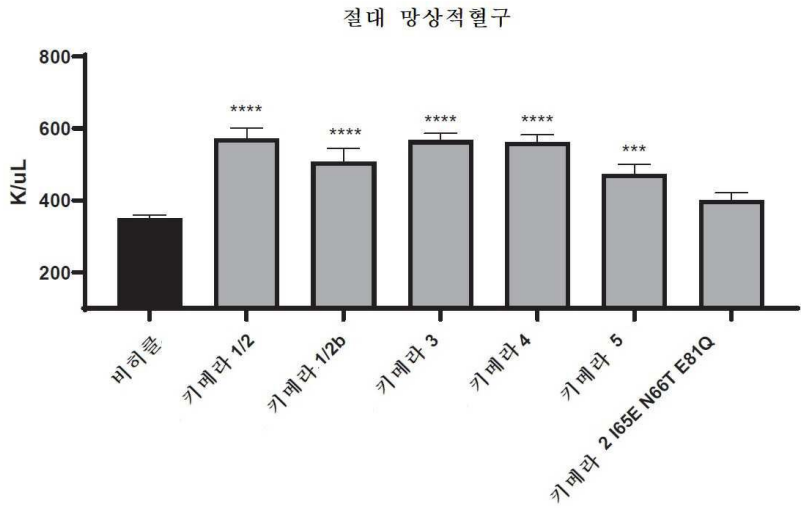
도면6b


헤모글로빈 수준
HDI 후 7일
HGB (g/dl)
18
16
14
12
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

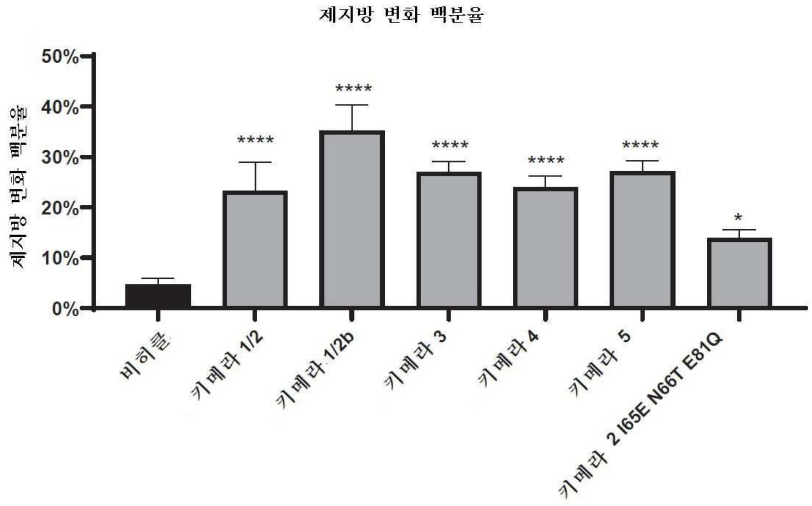
도면6c


헤마토크리트 수준
HDI 후 7일
HCT (%)
55
50
45
40
35
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

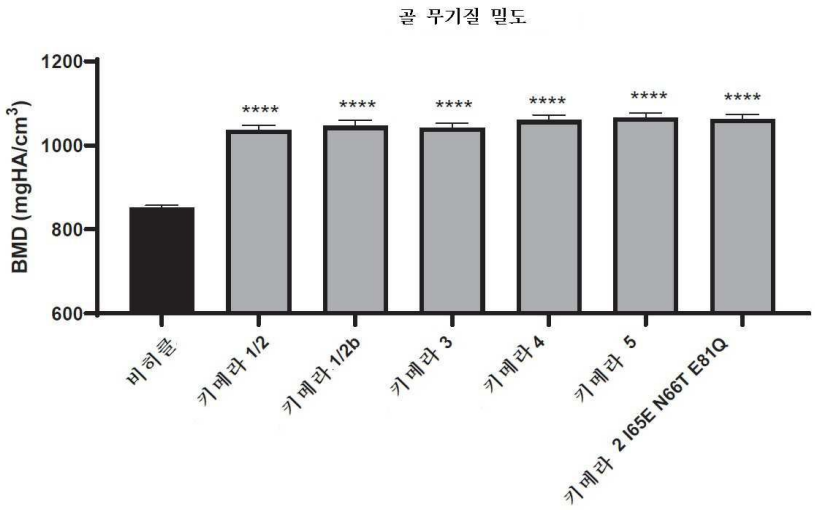
도면6d


절대 망상적혈구
800
600
400
200
K/uL
****
****
****
****
***
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

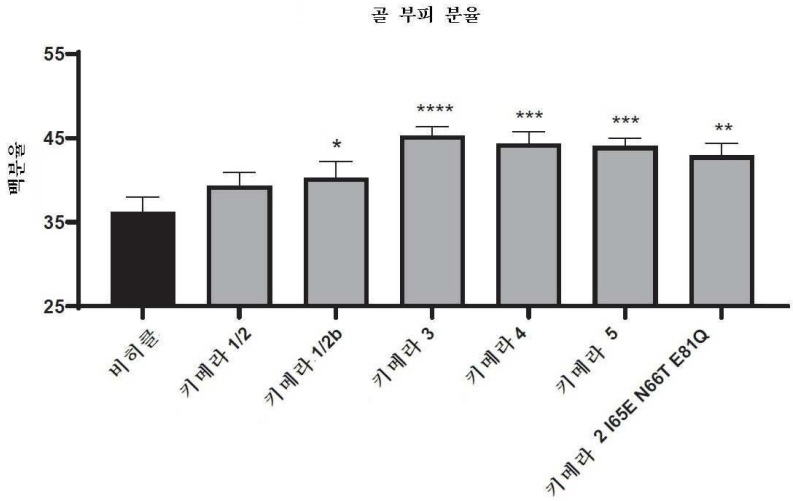
도면7


제지방 변화 백분율
50%
40%
30%
20%
10%
0%
제지방 변화 백분율
****
****
****
****
****
*
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

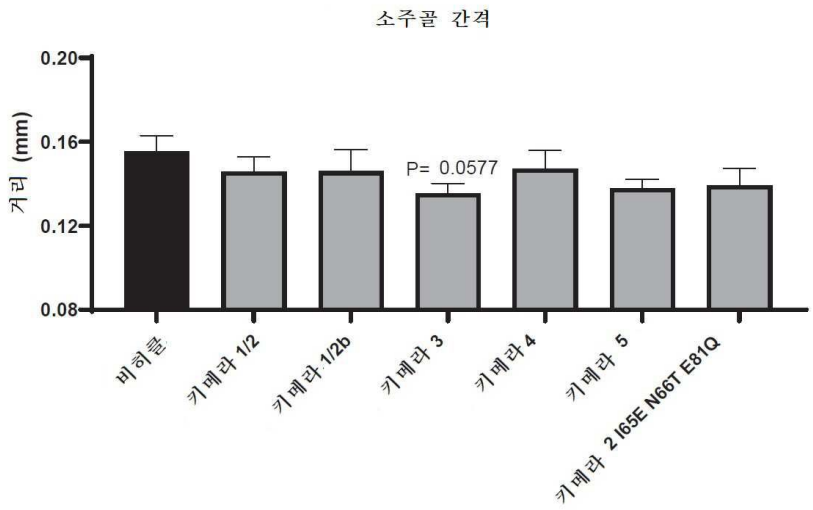
도면8a


골 무기질 밀도
BMD (mgHA/cm3)
1200
1000
800
600
****
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

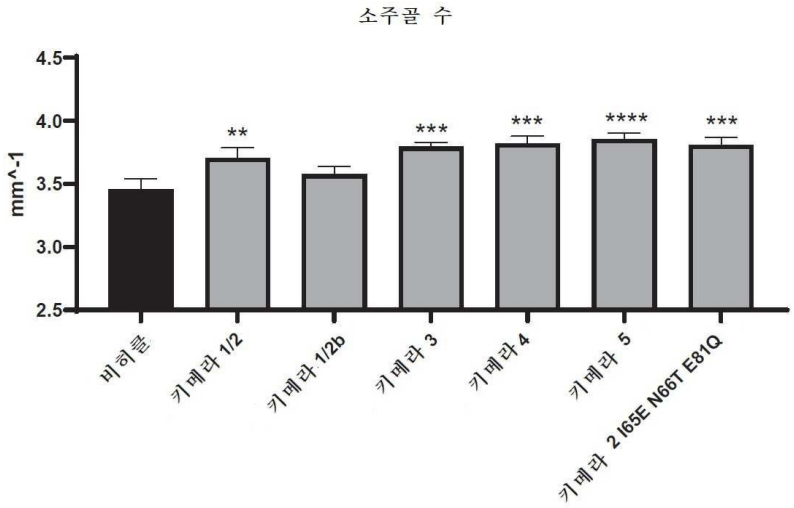
도면8b


골 부피 분율
백분율
55
45
35
25
*
****
***
**
비히클
키메라 1/2
키메라 1/2b
키메라 3
키메라 4
키메라 5
키메라 2 I65E N66T E81Q

도면8c



도면8d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Keros Therapeutics, Inc.

<120> ACTIVIN RECEPTOR TYPE II CHIMERAS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> WO/2021/189019

<140> PCT/US2021/023353

<141> 2021-03-19

<150> US 63/109,821

<151> 2020-11-04

<150> US 63/029,443

<151> 2020-05-23

<150> US 62/992,839

<151> 2020-03-20

<160> 264

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><

221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 1

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn
35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210>

2

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 2

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn
35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 3

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 3

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

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

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95
Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Xaa is Asp or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (65)..(65)
<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature
<222> (66)..(66)
<223> Xaa is Asn or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (75)..(75)
<223> Xaa is Ala or Glu
<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 4

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 5

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><

221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 5

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210>
6

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 6

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 7

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 7

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95
Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa is Asp or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (63)..(63)
<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature
<222> (64)..(64)
<223> Xaa is Asn or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (73)..(73)
<223> Xaa is Ala or Glu
<220><221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa is Thr or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (75)..(75)
<223> Xaa is Glu or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa is Glu or Asp
<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 8

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 Xaa 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 Xaa Xaa
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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
100 105

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 9

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 Xaa Lys Arg Leu 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 Xaa Xaa
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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

100 105

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222

> (75)..(75)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 10

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 Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Lys Asn Ile Ser
35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Xaa Xaa
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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
100 105

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature
<222> (74)..(74)
<223> Xaa is Thr or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (75)..(75)
<223> Xaa is Glu or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa is Glu or Asp
<220><221> misc_feature
<222> (77)..(77)
<223> Xaa is Asn or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn
<400> 11

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 Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser
35 40 45
Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Xaa Xaa
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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
100 105

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220

><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 12

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 Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Xaa Xaa

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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

100 105

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 13

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 Xaa 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 Xaa Xaa
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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
100 105

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222

> (75)..(75)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 14

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 Xaa 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 Xaa Xaa

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa 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

100 105

<210> 15

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 15

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn
35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 16

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature
<222> (66)..(66)
<223> Xaa is Asn or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (75)..(75)
<223> Xaa is Ala or Glu
<220><221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa is Thr or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (77)..(77)
<223> Xaa is Glu or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (78)..(78)
<223> Xaa is Glu or Asp
<220><221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa is Asn or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (81)..(81)
<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 16

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

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro

65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 17

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><

221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 17

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Lys Asn
35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210>

18

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 18

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 19

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 19

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 20

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 20

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80

Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 21

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is Ile, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Asn, Gln, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is Ala or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is Thr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is Glu or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><

221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is Gln, Glu, Lys, Arg, Asp, or Asn

<400> 21

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Xaa Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60
Xaa Xaa Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro
65 70 75 80
Xaa Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95
Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210>
22
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 22
Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15
Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30
Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45
Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60
Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro
65 70 75 80
Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95
Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 23
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 23

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 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

100 105

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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 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 Gln 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

100 105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 26

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15
Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys

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

85 90 95
Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 27
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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe 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
100 105

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 28

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 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 Phe Asn
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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
100 105

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 29

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 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 Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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 Lys Asn Ile Ser

35 40 45

Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 31

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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 Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

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 Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<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 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 Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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 Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr
85 90 95

Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Asn Asn
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<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 Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 37

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

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 Arg Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Thr Lys Asp Ser Pro Gln 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
100 105

<210> 40

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 41

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<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 Phe Asn
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr 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
100 105

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 43

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 Lys Glu Asn Pro Gln 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

100 105

<210> 44

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn

1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

20 25 30

Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn

35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro

65 70 75 80

Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 45

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 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> 46

<211> 512

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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 Leu Ile Val Leu Leu Ala Phe Trp Met Tyr

145 150 155 160
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
225 230 235 240
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> 47

<211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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> 48
<211> 225
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48

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 Val 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 Pro 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> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Gly Gly Gly Ala

1

<210> 50

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

Gly Gly Gly Ser

1

<210>

51

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ala

1 5

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

Gly Gly Ala Gly

1

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

Ala Gly Gly Gly

1

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Ser Gly Gly Gly

1

<210> 59

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

Gly Ala Gly Ala

1

<210> 60

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

Gly Ser Gly Ser

1

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

Gly Ala Gly Ala Gly Ala

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala

1 5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala

1 5 10

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

Gly Gly Ala Gly Gly Ala

1 5

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 73

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 73

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala

1 5 10

<210> 74

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly

1 5

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly

1 5 10

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

Gly Gly Gly Ala Gly

1 5

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

Gly Gly Gly Ala Gly Gly

1 5

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly

1 5

<210> 84

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

Ala Ala Ala Leu

1

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

Ala Ala Ala Lys

1

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

Ala Ala Ala Arg

1

<210> 87

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1 5 10

<210> 88

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

Ser Ala Cys Tyr Cys Glu Leu Ser

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

Arg Ser Ile Ala Thr

1 5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

Arg Pro Ala Cys Lys Ile Pro Asn Asp Leu Lys Gln Lys Val Met Asn

1 5 10 15

His

<210> 95

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

Gly Gly Ser Ala Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser

1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Ser Gly Ser Gly

20 25 30

Thr Gly Ser Gly

35

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

Ala Ala Ala Asn Ser Ser Ile Asp Leu Ile Ser Val Pro Val Asp Ser

1 5 10 15

Arg

<210> 97

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser

35

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Pro Ala Pro Ala Pro

1 5

<210> 100

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 101
Asp Ile Cys Leu Pro Arg Trp Gly Cys Leu Trp
1 5 10

<210> 102
<211> 93

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Gly Pro Val Glu Val Phe Ile Thr Glu Thr Pro Ser Gln Pro Asn Ser
1 5 10 15

His Pro Ile Gln Trp Asn Ala Pro Gln Pro Ser His Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Ile Leu Arg Trp Arg Pro Lys Asn Ser Val Gly Arg Trp Lys Glu Ala
35 40 45

Thr Ile Pro Gly His Leu Asn Ser Tyr Thr Ile Lys Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Val Tyr Glu Gly Gln Leu Ile Ser Ile Gln Gln Tyr Gly His
65 70 75 80

Gln Glu Val Thr Arg Phe Asp Phe Thr Thr Thr Ser Thr
85 90

<210> 103

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
20 25 30

His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
35 40 45

Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
100 105 110
Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
115 120 125
His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val

130 135 140
Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys
145 150 155 160
Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
165 170 175
Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys
180 185 190
Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu

195 200 205
Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys
210 215 220
Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val
225 230 235 240
Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
245 250 255
Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly

260 265 270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
275 280 285
Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu
290 295 300
Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
305 310 315 320
Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser

325 330 335
Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

340 345 350

Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val

355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys

370 375 380

Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu

385 390 395 400

Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys

405 410 415

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu

420 425 430

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

435 440 445

Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His

450 455 460

Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val

465 470 475 480

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg

485 490 495

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe

500 505 510

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala

515 520 525

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu

530 535 540

Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys

545 550 555 560

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala

565 570 575

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe

580 585 590

Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly

595 600 605

Leu

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 104

Asn Pro Val Thr Pro Lys

1 5

<210> 105

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe Phe Asn

1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu Pro Cys

20 25 30

Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn

35 40 45

Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro

65 70 75 80

Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly

100 105 110

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

165 170 175

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

180 185 190

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

260 265 270

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

275 280 285

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Gly

<210> 106

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

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 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

245 250 255

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

260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340

<210> 107

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
130 135 140

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

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

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

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
210 215 220

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
260 265 270

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
275 280 285

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
305 310 315 320

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
325 330 335
Pro Gly Lys

<210> 108
<211> 337
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 108
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 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 109
<211> 337
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 109
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 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 Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
165 170 175
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255

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

275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

290 295 300

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325 330 335

Lys

<210> 110

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335

Lys

<210> 111

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

Ile Leu Gly Arg 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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln 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
100 105

<210> 112

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 112

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

1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
35 40 45

Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 113

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 114

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 115

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 116

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

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

35 40 45
Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr
50 55 60
Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 117

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr
50 55 60
Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 118
<211> 105
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 118
Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15
Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30
Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45
Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr

50 55 60
Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 119
<211> 105
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 119

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

Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 120

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

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

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

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

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 121

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 122

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp

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

85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 123
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 123
Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30

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

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 124
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 124

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

35 40 45
Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60
Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80
Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95
Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 125
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 125

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15
Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 126

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

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

1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 127

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 128

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 128

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 Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 129

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

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 Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 130

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130

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 Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 131

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

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 Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 132

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp

50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu

65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 133

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60
Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 134
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic Construct
<400> 134
Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30
His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45
Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 135
<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15

Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60

Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 136

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

Gln Pro Thr Ser
100

<210> 137
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 137
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15
Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30
Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
50 55 60
Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95
Gln Pro Thr Ser
100

<210> 138
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Synthetic Construct
<400> 138

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

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95
Gln Pro Thr Ser
100

<210> 139
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 139
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

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

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

Gln Pro Thr Ser
100

<210> 140

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

Gln Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly
35 40 45

Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 141

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

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

35 40 45

Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 142

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Ile Leu Gly Arg 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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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

100 105

<210> 143

<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 143

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

50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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
100 105

<210> 144
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr
65 70 75 80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 145
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 145
Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp

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

65 70 75 80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 146
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 147

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 148

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 149

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

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

1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30
Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly

35 40 45
Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
50 55 60
Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 150
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 150
Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15
Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30
Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60
Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 151

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 152

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 152

Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30

Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile
35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 153
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 153
Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu

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

65 70 75 80
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 154
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100 105

<210> 155

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100 105

<210> 156

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 157

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

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

1 5 10 15

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30
Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile

35 40 45
Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
50 55 60
Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 158
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 158
Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15
Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30
Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu
35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60
Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80
Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95
Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 159

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 160

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30

Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
50 55 60
Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 161
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 161
Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp

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

85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 162
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 163

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95
Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 164
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
<400> 164
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
Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile
35 40 45
Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80
Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95
Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 165
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 165
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 Ile
35 40 45
Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60
Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95
Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 166
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 166

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15
Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

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

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 167

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 168

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

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 Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80
Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95
Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 169
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 169
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 Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95
Val Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 170
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Arg
20 25 30

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

Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 171

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

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

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60
Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 172

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Construct

<400> 172

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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 173

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

Glu Thr Gln 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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 174

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu

65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 175

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15

Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val
35 40 45

Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu
50 55 60

Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 176

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Construct

<400> 176

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Arg His
20 25 30

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95
Gln Pro Thr Ser
100

<210> 177
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 177
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

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

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95
Gln Pro Thr Ser
100

<210> 178
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15

Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser
100

<210> 179

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15

Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser

100

<210> 180

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Construct

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser

100

<210> 181

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser

100

<210> 182

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser

100

<210> 183

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

Gln Pro Thr Ser
100

<210> 184

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 184

Ile Leu Gly Arg 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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
165 170 175
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 185
<211> 336
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 185
Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

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

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

145 150 155 160

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
180 185 190
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
210 215 220

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
225 230 235 240
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
260 265 270
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
290 295 300
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
305 310 315 320
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 186
<211> 336
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 186

Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30
Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
35 40 45
Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
180 185 190

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
210 215 220
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
225 230 235 240
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330 335

<210> 187

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
210 215 220

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
245 250 255

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
260 265 270

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
275 280 285

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 188

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

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

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr
65                  70                  75                  80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
                85                  90                  95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
            100                 105                 110
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
    130                 135                 140
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145                 150                 155                 160
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
                165                 170                 175
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
            180                 185                 190

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
        195                 200                 205
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
    210                 215                 220
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
225                 230                 235                 240
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
```

245 250 255

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
260 265 270

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
275 280 285

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 189

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 190
<211> 335
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr

35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr

50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe

65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 191

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr

35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr

50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe

65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 192

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 193

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 194

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30

Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp
50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 195

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
180 185 190
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
195 200 205

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
210 215 220
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
225 230 235 240
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
245 250 255
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
260 265 270

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
275 280 285
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
290 295 300
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 196
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 196
Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30
Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp
50 55 60
Arg Thr Asp Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 197

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

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

1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 198

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 198

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

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80
Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95
Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 199

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330

<210> 200

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

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

1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330

<210> 201

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285
Phe Phe Leu Tyr 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> 202
<211> 332
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 202
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 Ile
35 40 45
Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60
Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80
Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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
Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 203
<211> 332
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 203
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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 204

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 205

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu

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

85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

210 215 220
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 206

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

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

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 207
<211> 331
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15

Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30

His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 208

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205

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

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 209

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

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

    50                  55                  60
Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65                  70                  75                  80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
                85                  90                  95
Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 210
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 210
Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15
Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45
Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
50 55 60
Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 211

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 212

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80
Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95
Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 213
<211> 337
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 213

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 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 Phe Asn
50 55 60
Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

145 150 155 160
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
165 170 175

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

210 215 220
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

275 280 285
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 214
<211> 337
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 214
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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

225 230 235 240

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

290 295 300

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325 330 335

Lys

<210> 215

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe

85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly

100 105 110

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

165 170 175

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

180 185 190

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

260 265 270

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

275 280 285

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Gly Lys

<210> 216

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 216

Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn
1 5 10 15

Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys
20 25 30

Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn
35 40 45

Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp
50 55 60

Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro
65 70 75 80

Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe
85 90 95

Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
130 135 140

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

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

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

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
210 215 220

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

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

245 250 255

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

260 265 270

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

275 280 285

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Gly Lys

<210> 217

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

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 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 Gly Gly Gly Asp Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

225 230 235 240

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

290 295 300

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325 330 335

Lys

<210> 218

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

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 Lys Glu Asn Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110

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

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

245 250 255
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

305 310 315 320
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 219
<211> 336
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 219
Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15
Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu

20 25 30
Gln Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly
35 40 45

Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
50 55 60
Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80
Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95
Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

145 150 155 160
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
180 185 190
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

210 215 220
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
225 230 235 240
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
260 265 270
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

275 280 285
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 220

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
35 40 45

Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

180 185 190

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330 335

<210> 221

<211> 337

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 221

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
165 170 175
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 222
<211> 337
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 222
Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln 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 Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys
100 105 110
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
130 135 140
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
145 150 155 160
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
165 170 175
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
195 200 205
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
210 215 220
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
225 230 235 240
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
260 265 270
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
275 280 285
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
290 295 300
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325 330 335
Lys

<210> 223
<211> 336
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
35 40 45

Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr
65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
210 215 220

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330 335

<210> 224

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe

85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

180 185 190

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330 335

<210> 225

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15

Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30

Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser
35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 226
<211> 335
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 226

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

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

65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 227

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 227

Leu Gly Arg Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
20 25 30

Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly
35 40 45

Thr Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys
50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr
65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330 335

<210> 228

<211> 336

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 228

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr

65 70 75 80

Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe
85 90 95

Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr
100 105 110

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
130 135 140

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
145 150 155 160

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
165 170 175

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
195 200 205

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
210 215 220

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
245 250 255

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
260 265 270

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
275 280 285

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
305 310 315 320

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 229
<211> 335
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 229
Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu
1 5 10 15
Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln
20 25 30
Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
50 55 60
Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe
65 70 75 80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
85 90 95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 230

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 231
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
<400> 231
Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30
Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile
35 40 45
Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80
Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
100 105 110
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
195 200 205
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
210 215 220
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
225 230 235 240
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
260 265 270
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
275 280 285
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
290 295 300
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 232
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 232
Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30
Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile

35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 233

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr

35 40 45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr

50 55 60

Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe

65 70 75 80

Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro

85 90 95

Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 234

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 234

Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu

1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30
Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr
        35                  40                  45

Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr
    50                  55                  60
Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe
65                  70                  75                  80
Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro
                85                  90                  95
Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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 Asp Glu Leu 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> 235
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 235
Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15
Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp

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

85 90 95
Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
100 105 110
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 236

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
260 265 270

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
290 295 300

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 237

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 237

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

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

165 170 175
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

225 230 235 240
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 238
<211> 333
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 238

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330

<210> 239

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp

50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys

65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu

85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 240

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
1 5 10 15

Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
20 25 30

Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
35 40 45

Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
50 55 60

Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys
65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu
85 90 95

Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
100 105 110

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
130 135 140

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
195 200 205

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
225 230 235 240
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
245 250 255
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
260 265 270
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
290 295 300
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
305 310 315 320
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 241
<211> 333
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 241
Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu

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

65 70 75 80
Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

130 135 140
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

195 200 205
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

260 265 270
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 242

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu
35 40 45

Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Gln Glu Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
115 120 125

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
130 135 140

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
145 150 155 160

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
165 170 175

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

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205

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

210 215 220

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
290 295 300

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
305 310 315 320

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 243

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 243

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

Arg His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 244

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 244

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 Ile
35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 245

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 245

Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu
1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys
20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg
50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys
65 70 75 80
Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met
85 90 95
Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

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

165 170 175
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
180 185 190
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
195 200 205
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
210 215 220
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

225 230 235 240
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
245 250 255
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
260 265 270
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
275 280 285
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

305 310 315 320

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

325 330

<210> 246

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 246

Ser Glu Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu

1 5 10 15

Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg

50 55 60

Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys

65 70 75 80

Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met

85 90 95

Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

100 105 110

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330

<210> 247

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 247

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 Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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

Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 248

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 248

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 Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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
Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 249
<211> 331
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 249
Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr

1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Arg
20 25 30

His Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val
35 40 45
Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60
Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu

65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

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

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 250

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg Thr Asp

50 55 60

Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu

65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205

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

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 251

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 252

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

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 Ile

35 40 45

Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr

50 55 60

Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys

65 70 75 80

Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu

85 90 95

Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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
Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285
Phe Phe Leu Tyr 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> 253
<211> 332
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 253

Glu Thr Gln 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 Ile

35 40 45
Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr
50 55 60
Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
65 70 75 80
Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu
85 90 95
Val Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys 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
Asp Glu Leu 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 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

275 280 285

Phe Phe Leu Tyr 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> 254

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Cys Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu

65 70 75 80

Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val

85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

195 200 205

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

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 255

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 255

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

50 55 60
Cys Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

115 120 125
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

180 185 190
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 256

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Phe Ala Thr Trp Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 257

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Glu Thr Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys

50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 258
<211> 331
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 258
Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu
20 25 30
His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val
35 40 45

Lys Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp
50 55 60
Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu
65 70 75 80
Gly Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val
85 90 95

Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
210 215 220
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
245 250 255
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 259

<211> 331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

Thr Gln Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu

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

85 90 95
Thr Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

145 150 155 160
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
165 170 175
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
180 185 190
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
195 200 205

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

210 215 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

225 230 235 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

245 250 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 260

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Ala Thr Lys Asp Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly

65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr

85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 261

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 261

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30

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

35 40 45

Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys
50 55 60

Val Ala Thr Lys Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 262

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn
1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His
20 25 30

Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Ile Val Lys
35 40 45

Gln Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys
50 55 60

Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly
65 70 75 80

Asn Met Cys Asn Glu Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr
85 90 95

Gln Pro Thr Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 263

<211> 337

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

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 Arg Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp Ser Pro Gln 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 Gly Gly Gly Asp Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

180 185 190

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

225 230 235 240

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

245 250 255

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

290 295 300

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

305 310 315 320

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325 330 335

Lys

<210> 264

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225