



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0000642  
(43) 공개일자 2024년01월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 14/475 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) C07K 14/495 (2006.01)  
C07K 14/765 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 14/475 (2013.01)  
A61K 38/00 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7043685(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2014년07월31일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2022-7008673  
원출원일자(국제) 2014년07월31일  
심사청구일자 2022년03월15일  
(85) 번역문제출일자 2023년12월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/049254  
(87) 국제공개번호 WO 2015/017710  
국제공개일자 2015년02월05일  
(30) 우선권주장  
61/860,723 2013년07월31일 미국(US)

(71) 출원인  
암젠 인크  
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원  
암젠 센터 드라이브  
(72) 발명자  
슌, 유메이  
미국 94301 캘리포니아주 팔로 알토 미들필드 로  
드 2342  
장, 이  
미국 94568 캘리포니아주 더블린 몬티아노 레인  
5162  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이귀동

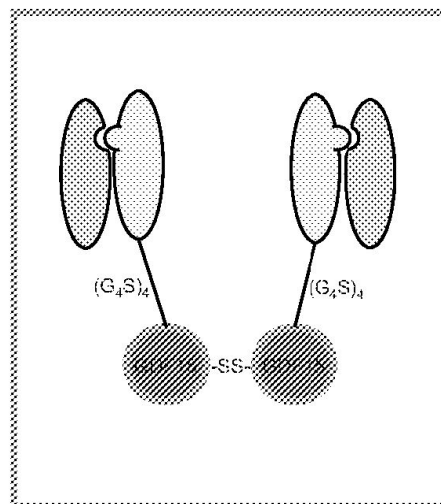
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 성장 분화 인자 15(G D F-15) 작제물

(57) 요약

GDF15, 및 이의 돌연변이체를 포함하는 작제물이 제공된다. 다양한 구현예에서, GDF15, 및 이의 돌연변이체를 포함하는 작제물은 대사 장애의 치료 또는 개선 시 사용할 수 있다. 다양한 구현예에서, 대사 질병 또는 장애는 제 2형 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준 및 당뇨병성 신증이다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 3/04** (2018.01)  
**A61P 3/06** (2018.01)  
**A61P 3/10** (2018.01)  
**C07K 14/495** (2013.01)  
**C07K 14/765** (2013.01)  
**C07K 2319/21** (2013.01)  
**C07K 2319/30** (2013.01)  
**C07K 2319/31** (2013.01)

(72) 발명자

**헝, 재키, 지.**

미국 91362 캘리포니아주 사우전드 오크스 론 오크  
 드라이브 559

**햄버거, 아그네스, 에바**

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 칼 알타 비  
 스타 3885

**베니언트-엘리슨, 뮌리엘**

미국 91360 캘리포니아주 사우전드 오크스 카미노  
 만자나스 645

**시마모토, 그랜트**

미국 91362 캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지 비  
 아 콜리나스 368

**민, 샤오산**

미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 클래리스 레인  
 2108

**왕, 줄런**

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 글렌브룩 درا  
 이브 660

**탕, 지에**

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 모레노 애비뉴  
 922

**카난, 구나세카란**

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 앰버튼 레인  
 1056

**목, 마리사**

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 에스 듀이  
 애비뉴 229

**워커, 케네스**

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 메사 애비뉴  
 175

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

노브(Knob) Fc 도메인 또는 홀(Hole) Fc 도메인에 연결된 성장 분화 인자 15 (GDF15) 영역을 포함하는 융합 단백질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, GDF15 영역이 노브 Fc 도메인에 연결되고, 노브 Fc 도메인은 천연 Fc 또는 트레오닌에서 트립토판으로의 돌연변이를 포함하는 Fc 변이체인 융합 단백질.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 트레오닌에서 트립토판으로의 돌연변이가 T366W 돌연변이인 융합 단백질.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, GDF15 영역이 홀 Fc 도메인에 연결되고, 홀 Fc 도메인은 천연 Fc 또는 트레오닌에서 세린으로의 돌연변이, 루이신에서 알라닌으로의 돌연변이, 타이로신에서 발린으로의 돌연변이, 또는 이들의 조합을 포함하는 Fc 변이체인 융합 단백질.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 트레오닌에서 세린으로의 돌연변이는 T366S 돌연변이이고, 루이신에서 알라닌으로의 돌연변이는 L368A 돌연변이이고, 타이로신에서 발린으로의 돌연변이는 Y407V 돌연변이인 융합 단백질.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 노브 Fc 도메인 또는 홀 Fc 도메인으로부터 힌지 영역의 전부 또는 일부가 제거된 것인 융합 단백질.

#### 청구항 7

제3항에 있어서, 노브 Fc 도메인이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖는 것인 융합 단백질.

#### 청구항 8

제5항에 있어서, 홀 Fc 도메인이 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 갖는 것인 융합 단백질.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 노브 Fc 도메인 또는 홀 Fc 도메인이 C-말단 라이신을 포함하는 것인 융합 단백질.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 또는 12와 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52, 또는 55의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

#### 청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, GDF15 영역이 폴리캡타이드 링커를 통해 노브 Fc 도메인 또는 홀 Fc

도메인에 연결되는 것인 융합 단백질.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 폴리캡타이드 링커는 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 또는 128의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

### 청구항 14

제1항에 있어서, 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

### 청구항 15

(i) 노브 Fc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 단백질 및 (ii) 홀 Fc 도메인을 포함하는 제2 단백질; 또는

(iii) 홀 Fc 도메인을 포함하는 Fc 영역에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 단백질 및 (iv) 노브 Fc 도메인을 포함하는 제2 단백질

을 포함하는 이량체.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 노브 Fc 도메인이 천연 Fc 또는 천연 Fc 또는 트레오닌에서 트립토판으로의 돌연변이를 포함하는 Fc 변이체인 이량체.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 트레오닌에서 트립토판으로의 돌연변이가 T366W 돌연변이인 이량체.

### 청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 홀 Fc 도메인은 천연 Fc 또는 트레오닌에서 세린으로의 돌연변이, 루이신에서 알라닌으로의 돌연변이, 타이로신에서 발린으로의 돌연변이, 또는 이들의 조합을 포함하는 Fc 변이체인 이량체.

### 청구항 19

제18항에 있어서, 트레오닌에서 세린으로의 돌연변이는 T366S 돌연변이이고, 루이신에서 알라닌으로의 돌연변이는 L368A 돌연변이이고, 타이로신에서 발린으로의 돌연변이는 Y407V 돌연변이인 이량체.

### 청구항 20

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 노브 Fc 도메인 또는 홀 Fc 도메인 또는 노브 Fc 도메인과 홀 Fc 도메인 양자 모두로부터 힌지 영역의 전부 또는 일부가 제거된 것인 이량체.

### 청구항 21

제15항에 있어서, 노브 Fc 도메인이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖는 것인 이량체.

### 청구항 22

제15항 또는 제21항에 있어서, 홀 Fc 도메인이 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 갖는 것인 이량체.

### 청구항 23

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 또는 12와 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

### 청구항 24

제23항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52, 또는 55의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량

체.

#### 청구항 25

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, GDF15 영역이 폴리펩타이드 링커를 통해 노브 Fc 도메인 또는 홀 Fc 도메인에 연결되는 것인 이량체.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 폴리펩타이드 링커는 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 또는 128의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

#### 청구항 27

제15항에 있어서, 제1 단백질이 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 제2 단백질이 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

#### 청구항 29

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 단백질과 제2 단백질이 비-공유적으로 연합된 것인 이량체.

#### 청구항 30

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 단백질과 제2 단백질이 공유적으로 연합된 것인 이량체.

#### 청구항 31

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 단백질과 제2 단백질이 이황화 결합을 통해 연합된 것인 이량체.

#### 청구항 32

(a) 제15항에 따른 제1 이량체; 및

(b) 제15항에 따른 제2 이량체

를 포함하는 사량체.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, 제1 이량체와 제2 이량체가 비-공유적으로 연합된 것인 사량체.

#### 청구항 34

제32항에 있어서, 제1 이량체와 제2 이량체가 공유적으로 연합된 것인 사량체.

#### 청구항 35

제32항에 있어서, 제1 이량체와 제2 이량체가 이황화 결합을 통해 연합된 것인 사량체.

#### 청구항 36

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항의 이량체, 또는 제32항 내지 제35항 중 어느 한 항의 사량체를 포함하는, 대사 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 대사 장애가 당뇨병, 비만, 이상지질혈증, 또는 당뇨병성 신증인 약제학적 조성물.

### 발명의 설명

## 기술 분야

### 서열 목록

본 발명은 ASCII 양식으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며 이의 전문이 참조로 본원에 포함되어 있다. 2014년 7월 29일자로 생성된, 상기 ASCII 사본은 A-1850-W0-PCT\_SL.txt로 명명되어 있으며 크기는 630,200바이트이다.

### 발명의 분야

본 개시사항은 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 및 다량체에 관한 것이다.

## 배경 기술

### 발명의 배경

성장 분화 인자 15(GDF15)는 TGF $\beta$  슈퍼패밀리(superfamily)의 다양한 구성원이다. 이는 또한 마크로파아지 억제성 사이토킨 1(MIC1)(참고: Bootcov MR, 1997, *Proc Natl Acad Sci* 94:11514-9), 태반 골 형태형성 인자(PLAB)(참고: Hromas R 1997, *Biochim Biophys Acta*. 1354:40-4), 태반 형질전환 성장 인자 베타(PTGFB)(참고: Lawton LN 1997, *Gene*. 203:17-26), 전립샘 기원 인자(PDF)(참조: Paralkar VM 1998, *J Biol Chem*. 273:13760-7), 및 비스테로이드성 소염 약물-활성화된 유전자(NAG-1)(참고: Baek SJ 2001, *J Biol Chem*. 276:33384-92)로 불린다.

인간 GDF15 유전자는 염색체 19p13.2-13.1에 위치하고; 랫트 GDF15 유전자는 염색체 16에 위치하며; 마우스 GDF15 유전자는 염색체 8에 위치한다. GDF15 개방 판독 프레임(open reading frame)은 2개의 엑손(exon)에 걸쳐있다(참조: Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11 및 NCBI). 성숙한 GDF15 펩타이드는 다른 계열 구성원과 낮은 상동성을 공유한다(참고: Katoh M 2006, *Int J Mol Med*. 17:951-5.).

GDF15는 이염기성 절단 부위에서 절단되어 카복시말단 성숙한 펩타이드를 방출하는 거대한 전구체 단백질로서 합성된다. 마우스 및 랫트 GDF15 프로-펩타이드(prepro-peptide) 둘 다 303개 아미노산을 함유한다. 인간의 완전한 길이의 전구체는 308개의 아미노산을 함유한다. 설치류의 성숙한 펩타이드는 RGRR(서열 번호: 1) 절단 부위에서 프로세싱 후 115개의 아미노산을 함유한다. 인간의 성숙한 펩타이드는 RGRRRAR(서열 번호: 2) 절단 부위에서 프로세싱 후 112개의 아미노산을 함유한다. 인간의 성숙한 GDF15 펩타이드는 랫트 및 마우스의 성숙한 GDF15 펩타이드와 66.1% 및 68.1%의 서열 유사성을 공유한다(참조: Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11; Bauskin AR 2000, *EMBO J*. 19:2212-20; NCBI). 성숙한 GDF15 펩타이드에는 글리코실화 부위가 존재하지 않는다.

성숙한 GDF15 펩타이드는 시스테인 노트 모티프(cysteine knot motif)(3개의쇄내 이황화 결합을 가짐) 및 TGF $\beta$  슈퍼패밀리 구성원에 대해 대표적인 단일의쇄간 이황화 결합의 형성에 필요한 7개의 보존된 시스테인 잔기를 함유한다. 성숙한 GDF15 펩타이드는 4번째쇄내 이황화 결합을 형성하는 2개의 추가의 시스테인 잔기를 추가로 함유한다. 생물학적으로 활성인 GDF15는 하나의쇄간 이황화 결합에 의해 공유적으로 연결된 성숙한 펩타이드의 25KD 단독이량체이다.

GDF15 순환 수준은 다수의 병리학적 및 생리학적인 상태, 주로 주목하게는 임신(참조: Moore AG 2000, *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4781-4788),  $\beta$ -지중해 빈혈(참조: Tanno T 2007, *Nat Med* 13:1096-101; Zimmermann MB, 2008 *Am J Clin Nutr* 88:1026-31), 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈(참조: Tamary H 2008, *Blood*. 112:5241-4)에서 상승되는 것으로 보고되어 있다. GDF15는 또한 문헌 보고에서 다수의 생물학적 활성과 연관되어 왔다. GDF15 녹아웃(knockout) 및 형질전환 마우스의 연구는, GDF15가 허혈성/재관류- 또는 과부하-유도된 심장 손상에 대해 보호성일 수 있고(참고: Kempf T, 2006, *Circ Res*.98:351-60; Xu J, 2006, *Circ Res*. 98:342-50), 노화-관련 운동 신경 및 감각 신경 손실에 대해 보호성일 수 있으며(참고: Strelau J, 2009, *J Neurosci*. 29 :13640-8), 신장에서 대사성 산성증에 대해 약하게 보호성일 수 있으며, 암 환자에서 악액질(cachexia)을 유발할 수 있음(참고: Johnen H 2007 *Nat Med*. 11:1333-40)을 제시하였다. 많은 그룹은 또한 세포 세포자멸사 및 증식에서 GDF15의 역할을 연구하였으며 상이한 세포 배양 및 이중이식체 모델을 사용하여 논쟁적 결과를 보고하였다. 형질전환 마우스에서의 연구는, GDF15가 장 및 폐에서 발암물질 또는 Apc 돌연변이 유도된 신생물에 대해 보호성임을 입증하였다(참고: Baek SJ 2006, *Gastroenterology*. 131:1553-60; Cekanova M 2009, *Cancer Prev Res* 2:450-8).

- [0011] **발명의 요약**
- [0012] 본원에서는 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 및 Fc 도메인을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- [0013] 하나의 구현예에서, Fc 도메인은 서열 번호: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 및 302로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 및 55로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 또한 폴리펩타이드 링커(linker)를 포함한다. 하나의 구현예에서, 폴리펩타이드 링커는 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 폴리펩타이드 링커를 포함한다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 서열 번호: 46, 24, 27, 32, 37, 20, 42, 50, 54, 57, 60, 63, 66, 68, 71, 74, 77, 82, 84, 88, 93, 96, 98, 100, 102, 104, 108, 134, 137, 139, 143, 146, 150, 153, 269, 272, 276, 279, 157, 160, 164, 167, 171, 174, 178, 181, 185, 188, 194, 197, 201, 204, 208, 211, 215, 218, 222, 225, 229, 232, 233, 238 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.
- [0014] 또한 (i) 앞서의 융합 단백질 중 하나를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이량체가 본원에 제공된다. 여전히 추가의 구현예에서, 작제물은 서열 번호: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 및 302로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 추가로 포함한다.
- [0015] 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유적으로 연합되어 있다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 이들의 각각의 Fc 도메인 사이에서 이황화 결합을 통해 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유결합적 및 비-공유결합적 상호작용에 의해 연합되어 있다.
- [0016] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 46의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; (b) 서열 번호: 24의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; 또는 (c) 서열 번호: 27의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공되어 있다.
- [0017] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 32의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; 또는 (b) 서열 번호: 37의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다.
- [0018] 특수한 구현예에서, 서열 번호: 20의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 17의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 이량체가 제공된다.
- [0019] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 39의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (b) 서열 번호: 50의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (c) 서열 번호: 54의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (d) 서열 번호: 57의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (e) 서열 번호: 60의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (f) 서열 번호: 63의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (g) 서열 번호: 66의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (h) 서열 번호: 68의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (i) 서열 번호: 71의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (j) 서열 번호: 74의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (k) 서열 번호: 77의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (l) 서열 번호: 80의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; (m) 서열 번호: 82의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄; 또는 (n) 서열 번호: 84의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호:







쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

- [0026] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 208의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; (b) 서열 번호: 211의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; (c) 서열 번호: 215의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; 또는 (d) 서열 번호: 218의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 제공된다.
- [0027] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 222의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; (b) 서열 번호: 225의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; (c) 서열 번호: 229의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠; 또는 (d) 서열 번호: 232의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 제공된다.
- [0028] 특수한 구현예에서, (a) 각각 서열 번호: 235의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠; (b) 각각 서열 번호: 238의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠; 또는 (c) 각각 서열 번호: 240의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 제공된다.
- [0029] 특정의 구현예에서, (i) 앞서의 이량체 중의 하나를 포함하는 제1 이량체 및 (ii) 앞서의 이량체 중의 하나를 포함하는 제2 이량체를 포함하는 이량체가 제공된다. 특정의 구현예에서, 제1 이량체의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 제2 이량체의 제1 폴리펩타이드 쇠에 연결되어 있다.
- [0030] 일부 구현예에서, 이량체는  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_2-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4Q)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)$ ,  $DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)$ ,  $CpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:CpmFc(+)$ ,  $Fc-(G_4S)_8-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ ,  $Fc-(G_4S)_3-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$  및  $Fc-(G_4S)_5-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ 를 포함하는 군으로부터 선택되지 않는다.
- [0031] 일부 구현예에서, 이량체는  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_2-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4Q)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)$  및  $DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)$ 를 포함하는 군으로부터 선택되지 않는다.
- [0032] 일부 구현예에서, 융합 단백질은  $Fc-(G_4S)_8-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ ,  $Fc-(G_4S)_3-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$  및  $Fc-(G_4S)_5-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ 로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.
- [0033] 일부 구현예에서, 이량체는  $DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)$  및  $DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.
- [0034] 일부 구현예에서, 이량체는  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_2-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4Q)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)$ ,  $DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)$ ,  $CpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:CpmFc(+)$ ,  $Fc-(G_4S)_8-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ ,  $Fc-(G_4S)_3-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$  또는  $Fc-(G_4S)_5-Fc-GS(G_4S)_4-GDF15$ 가 아니다.
- [0035] 일부 구현예에서, 이량체는  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15:DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(-)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)$ ,  $DhCpmFc(+)-(G_4S)_4-$

GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 또는 DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)가 아니다.

[0036] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15, Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 및 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0037] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 및 DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0038] 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)(L351C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)(S354C)-G<sub>4</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 CpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:CpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>8</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-Fc-GS(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15가 아니다.

[0039] 또한, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 및 인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질이 본원에 제공된다. 추가의 구현예에서, HSA 폴리펩타이드는 서열 번호: 110의 서열이다. 다른 구현예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 및 55로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 HSA 폴리펩타이드에 연결시키는 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함한다. 하나의 구현예에서, 폴리펩타이드 링커는 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 HSA 폴리펩타이드를 포함한다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0040] (i) 제1 GDF15 영역 및 제1 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) 제2 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 제2 GDF15 영역을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 이량체는 이중이량체(즉, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 상이한 서열을 갖는다)이다. 일부 구현예에서, 이량체는 단독이량체(즉, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 동일한 서열을 갖는다)이다. 일부 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 공유적으로 연합되어 있다. 하나의 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 제2 GDF15 영역을 포함하고 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이의 이황화 결합을 통해 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 공유결합 및 비-공유결합성 상호작용 둘 다에 의해 연합되어 있다.

[0041] (i) 제1 GDF15 영역 및 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) 제2 GDF15 영역을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 본원에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 및 55로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다

른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유결합 및 비-공유결합 상호작용 둘 다에 의해 연합되어 있다.

## 도면의 간단한 설명

### 도면의 간단한 설명

도 1은 2개의 DhknobFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc 이중이량체의 이량체를 포함하는 knob-hole 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 2는 2개의 DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 DhMonoFc 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 3는 2개의 GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 HemiFc 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 4는 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체를 포함하는 하전된 쌍(delHinge) 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 5는 2개의 DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 이중이량체의 이량체를 포함하는 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클랩프(cysteine clamp) 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 6은 2개의 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 HSA 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 7은 DhknobFc-G<sub>4</sub>-GDF15:DhholeFc 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log(로그) [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g(BW))에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 8은 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 9는 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D) 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 10은 Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 11은 DhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-DhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 12는 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 13은 DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 14는 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 15는 DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 16은 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 17은 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 18은 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 19는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 20은 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 21은 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>P-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 22는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 23은 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 24는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 25는 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 26은 DhCpmFc(+)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 27은 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 28은 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 29는 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 30은 DhCpmFc(-)(Y349C)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 31은 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 32는 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 33은 DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 34는 HSA-GSAAQAQGS-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 35는 HSA-GSPAPAPGS-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 36은 HSA-GS(AAQAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 37은 HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서

ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 38은 HSA-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 39는 HSA-GGNAEAAAKEAAKEAAKAGG-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 40은 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 41은 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 42는 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 43은 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 44는 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 45는 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 46은 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 47은 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 48은 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 49는 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(N297G) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 50은 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 51은 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 52는 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(-)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 53은 DhMonoFc(N297G)-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 54는 비히클, 0.1nmol, 1nmol 및 10nmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체, 및 0.1nmol, 1nmol 및 10nmol의 Dh3ComFc(-)-GDF15(Nde13)의 이량체에 대한 시간의 함수( $1^{\text{번째}}$  (제1) 주사 후 일수)로서 체중(g)의 플롯이다.

도 55는 (a) 비히클 (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체 (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 2주째에 글로코스 내성 시험에 대한 곡선 하 영역(area under the curve: AUC)의 막대 그래프이다.

도 56은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 3주째 인슐린(ng/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 57은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료 3주째에 트리글리세라이드(mg/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 58은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 3주째에 콜레스테롤(mg/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 59는 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 5주째에 글루코스 내성 시험에 대한 곡선 하 영역(AUC)의 막대 그래프이다.

도 60은 (a) DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체, (b) DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체; (c) Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13)의 이량체; (d) Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13)-Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체; (e) Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D)의 이량체; 및 (f) Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체(각각의 수용체와 관련하여 좌측으로부터 우측으로)에 대한 FcγRI, FcγRIIA 및 FcγRIIA와 관련하여 SPR 결합(RU)를 나타내는 막대 그래프이다.

도 61은 (a)(바아 포획된 "N3D"의 쌍의 경우), DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체 및 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체; (b)(바아 포획된 "Nde13"의 쌍의 경우), DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체 및 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체; (c)(바아 포획된 "N3D+CC"의 쌍의 경우), DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체 및 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체; 및 (d)(바아 포획된 "Nde13+CC"의 쌍의 경우), DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체 및 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체와 관련하여 DSC 제1 Tm(°C)을 나타내는 막대 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0043] 발명의 상세한 설명

[0044] 본 기재내용은 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질 및 이러한 융합 단백질을 포함하는 작제물을 제공한다. 또한 예를 들면, 제2형 당뇨병, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 이상지질혈증 또는 비만과 같은 대사 장애를 치료하는데 있어서, 개재된 분자의 생성 및 용도를 제공



한다. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드, 및 GDF15 폴리펩타이드 및 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 특정의 폴리펩타이드 작제물은 2012년 4월 5일자로 출원된 공동-소유의 PCT/US2012/032415, 및 2013년 1월 28일자로 출원된 PCT/2013/023465에 기술되어 있으며, 이들 둘 다는 어떠한 목적으로도 본원에 참고로 표현하여 포함된다.

[0045] '실시예에서'를 포함하는, 본원에 사용된 재조합체 폴리펩타이드 및 핵산 방법은 일반적으로 문헌: Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) 또는 Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., Green Publishers Inc. and Wiley and Sons 1994)에 설정된 것들이다.

## [0046] I. 일반적인 정의

[0047] 관례에 따라서, 본원에 사용된 것으로서, 단수("a" 및 "an")는 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 "하나 이상"을 의미한다.

[0048] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "아미노산" 및 "잔기(residue)"는 상호교환가능하며, 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 내용에서 사용된 경우, 둘 다 천연적으로 발생하는 및 합성 아미노산, 및 아미노산 유사체, 아미노산 모사체 및 천연적으로 발생하는 아미노산과 화학적으로 유사한 비-천연적으로 발생하는 아미노산을 말한다.

[0049] 용어 "천연적으로-존재하는 아미노산" 및 "천연적으로 암호화된 아미노산"은 상호교환가능하게 사용되며 유전 암호에 의해 암호화된 아미노산, 및 합성 후 변형된 유전 암호에 의해 암호화된 아미노산, 예를 들면, 하이드록시프롤린,  $\gamma$ -카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린을 말한다.

[0050] "아미노산 유사체"는 천연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 갖는 화합물, 즉, 수소, 카복실기, 아미노기, 및 R기에 결합된  $\alpha$  탄소, 예를 들면, 호모세린, 노르루이신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄이다. 이러한 유사체는 변형된 R기(예를 들면, 노르루이신) 또는 변형된 펩타이드 골격을 가질 수 있지만, 천연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 보유할 것이다.

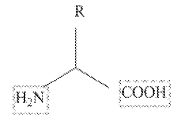
[0051] "아미노산 모사체"는 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 상이하지만, 천연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 구조를 갖는 화학적 화합물이다. 예는 아미드,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -이미노산(예를 들면, 피페리딘-4-카복실산) 등의 메타크릴로일 또는 아크릴로일 유도체를 포함한다.

[0052] 용어 "비-천연적으로 발생하는 아미노산" 및 "비-천연적으로 암호화된 아미노산"은 상호교환적으로 사용되며 천연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 가지지만, 번역 복합체에 의해 성장하는 폴리펩타이드 쇄내로 포함되지 않는 화합물을 말한다. "비-천연적으로 발생하는 아미노산"은 또한 천연적으로 암호화된 아미노산(20개의 일반적인 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않는)의 변형(예를 들면, 번역 후 변형)에 의해 존재하지만 자체적으로 번역 복합체에 의해 성장하는 폴리펩타이드 쇄내로 천연적으로 포함되지 않는 아미노산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 폴리펩타이드 서열내로 삽입되거나 폴리펩타이드 서열내 야생형 잔기가 치환될 수 있는 비-천연적으로 발생하는 아미노산의 예의 비-제한적 목록은  $\beta$ -아미노산, 호모아미노산, 사이클릭 아미노산 및 유도체화된 측쇄를 지닌 아미노산을 포함한다. 예는 (L-형 또는 D-형; 괄호안에 약술됨): 시트룰린(Cit), 호모시트룰린(hCit), N $\alpha$ -메틸시트룰린(NMeCit), N $\alpha$ -메틸호모시트룰린(N $\alpha$ -MeHoCit), 오르니틴(Orn), N $\alpha$ -메틸오르니틴(N $\alpha$ -MeOrn 또는 NMeOrn), 사르코신(Sar), 호모라이신(hLys 또는 hK), 호모아르기닌(hArg 또는 hR), 호모글루타민(hQ), N $\alpha$ -메틸아르기닌(NMeR), N $\alpha$ -메틸루이신(N $\alpha$ -MeL 또는 NMeL), N-메틸호모세린(NMeHoK), N $\alpha$ -메틸글루타민(NMeQ), 노르루이신(Nle), 노르발린(Nva), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(Tic), 옥타하이드로인돌-2-카복실산(Oic), 3-(1-나프틸)알라닌(1-Nal), 3-(2-나프틸)알라닌(2-Nal), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(Tic), 2-인다닐글리신(IgI), 파라-요오도페닐알라닌(pI-Phe), 파라-아미노페닐알라닌(4AmP 또는 4-아미노-Phe), 4-구아니디노 페닐알라닌(Guf), "글리실라이신(K(N $\epsilon$ -글리실)"는 또는 "K(글리실)" 또는 "K(gly)", 니트로페닐알라닌(니트로페), 아미노페닐알라닌(아미노페 또는 아미노-Phe), 벤질페닐알라닌(벤질phe),  $\gamma$ -카복시글루탐산( $\gamma$ -카복시글루), 하이드록시프롤린(하이드록시프로), p-카복실-페닐알라닌(Cpa),  $\alpha$ -아미노아디프산(Aad), N $\alpha$ -메틸 발린(NMeVal), N- $\alpha$ -메틸 루이신(NMeLeu), N $\alpha$ -메틸노르루이신(NMeNle), 사이클로헥실글리신(Cpg), 사이클로헥실글리신(Chg), 아세틸아르기닌(아세틸arg),  $\alpha$ ,  $\beta$ -디아미노프로피온산(Dpr),  $\alpha$ ,  $\gamma$ -디아미노부티르산(Dab), 디아미노프로피온산(Dap), 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-메틸-페닐알라닌(MePhe),  $\beta$ ,  $\beta$ -디페닐-알라닌(BiPhA), 아미노부티르산(Abu), 4-페닐-페닐알라닌(또는 비페닐알라닌; 4Bip),  $\alpha$ -아미노-이소부티르산(Aib), 베타-알라닌, 베타-아미노프로피온산, 피페리딘산, 아미노카프로산, 아미노헵타노산, 아미노노피렐산, 데스모신, 디아미노피렐산, N-에틸글리신, N-에틸아스파르긴, 하이드록시라이신, 알로-하이드록실라



이신, 이소테스모신, 알로-이소루이신, N-메틸글리신, N-메틸이소루이신, N-메틸발린, 4-하이드록시프롤린 (Hyp),  $\gamma$ -카복시글루타메이트,  $\epsilon$ -N,N,N-트리메틸라이신,  $\epsilon$ -N-아세틸라이신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-하이드록실라이신,  $\omega$ -메틸아르기닌, 4-아미노-O-프탈산(4APA), N-아세틸글루코사미닐-L-세린, N-아세틸글루코실아미닐-L-트레오닌, O-포스포타이로신 및 다른 유사한 아미노산, 및 구체적으로 나열된 것들 중의 어느 것의 유도체화된 형태를 포함한다.

[0053] 또한, "비-천연적으로 발생하는 아미노산"의 정의에 다음 구조를 포함하는 어떠한 아미노산도 포함된다:

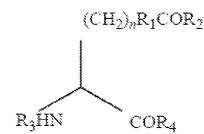


[0054]

여기서, R기는 20개의 천연 아미노산에서 사용된 것 이외의 어떠한 치환체이다.

[0055]

[0056] 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 카보닐기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 다음 구조를 갖는다:



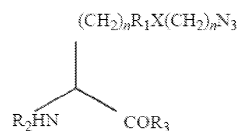
[0057]

[0058] 여기서, n은 0 내지 10이고; R<sub>1</sub>은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 또는 치환된 아릴이고; R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 및 치환된 아릴이며; R<sub>3</sub>는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R<sub>4</sub>는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

[0059]

[0059] 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 아미녹시기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 하이드라지드기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 하이드라진기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산 잔기는 세미카바지드기를 포함한다.

[0060] 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산 잔기는 아지드기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 다음 구조를 갖는다:

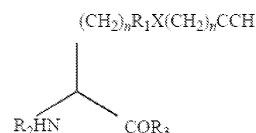


[0061]

[0062] 여기서, n은 0 내지 10이고; R<sub>1</sub>은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 치환된 아릴이거나 부재하고; X는 O, N, S이거나 부재하고; m은 0 내지 10이며; R<sub>2</sub>는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R<sub>3</sub>은 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

[0063]

[0063] 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 알킨기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 다음 구조를 갖는다:



[0064]

[0065] 여기서, n은 0 내지 10이고; R<sub>1</sub>은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 또는 치환된 아릴이며; X는 O, N, S이거나 존재하지 않고; m은 0 내지 10이며, R<sub>2</sub>는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R<sub>3</sub>은 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

[0066]

[0066] 용어 "치환된"은, 분자 또는 기 상의 수소 원자가 치환체로서 언급된 기 또는 원자로 치환되는 것을 의미한다. 대표적인 치환체는 할로젠, C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실, C<sub>1-8</sub>알콕시, -NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, 니트로, 시아노, 할로 또는 퍼할로C<sub>1-8</sub>알

킬,  $C_2-8$ 알케닐,  $C_2-8$ 알키닐,  $-SR^x$ ,  $-S(=O)_2R^x$ ,  $-C(=O)OR^x$ ,  $-C(=O)R^x$ (여기서, 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_8$  알킬이다)를 포함한다. 치환체가  $-NR^xR^x$ 인 경우,  $R^x$  기는 질소 원자와 함께 결합하여 환을 형성할 수 있다.

[0067] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬기의 대표적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 대표적인 알킬기는, 탄소수가 1 내지 8인 알킬기가며, 당해 기는 일반적으로  $C_1-8$ 알킬로 나타낸다.

[0068] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 결합된 알킬기를 의미한다. 알콕시기의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 3급-부톡시, 프로톡시 및 이소부톡시를 포함한다. 일반적인 알콕시기는  $C_1-8$ 알콕시이다.

[0069] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0070] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 측쇄 또는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함한다. 일반적인 알케닐기는  $C_2-8$ 알케닐이다.

[0071] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 측쇄 또는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알키닐기의 대표적인 예는 에티닐, 프로피닐(프로파르길) 및 부티닐을 포함한다. 일반적인 알키닐기는  $C_2-8$  알키닐이다.

[0072] 용어 "사이클로알킬"은 사이클릭, 비방향족 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥센을 포함한다. 사이클로알킬기는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있다. 이중 결합을 함유하는 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐 및 사이클로부타디에닐을 포함한다. 일반적인 사이클로알킬기는  $C_3-8$  사이클로알킬기이다.

[0073] 용어 "퍼플루오로알킬"은, 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬기를 의미한다. 일반적인 퍼플루오로알킬기는  $C_1-8$ 퍼플루오로알킬이다. 일반적인 퍼플루오로알킬기의 예는  $-CF_3$ 이다.

[0074] 용어 "아실"은 하이드록시기 ( $-OH$ )의 제거에 의해 유기 산으로부터 유도된 기를 의미한다. 예를 들면, 아실기  $CH_3C(=O)-$ 은  $CH_3C(=O)OH$ 로부터 하이드록시기를 제거함으로써 형성된다.

[0075] 용어 "아릴"은 사이클릭, 방향족 탄화수소를 의미한다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일반적인 아릴기는 6 내지 13원 환이다.

[0076] 본원에 사용된 것으로서 용어 "헤테로원자"는 산소, 질소 또는 황 원자를 의미한다.

[0077] 용어 "헤테로아릴"은, 아릴기의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클릭, 방향족 탄화수소를 의미한다. 헤테로아릴기가 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 경우, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘, 피리미딘, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라지닐, 피롤릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 피리다지닐, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 이소티아졸릴 및 벤조[b]티에닐을 포함한다. 일반적인 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 13원 환이다. 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원 환인 헤테로아릴기가 특히 일반적이다.

[0078] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클로알킬기를 의미한다. 헤테로사이클로알킬기가 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 경우, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 테트라하이드로푸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐을 포함한다. 또한, 헤테로사이클로알킬기가 하나 이상의 이중 결합을 가지는 것이 가능하지만, 방향족이 아니다. 이중 결합을 함유하는 헤테로사이클로알킬기의 예는 디하이드로푸란을 포함한다. 일반적인 헤테로사이클로알킬기는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 3 내지 10원 환이다. 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원 환인 헤테로사이클로알킬기가 특히 일반적이다.

[0079] 사이클릭 환 기, 즉, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 환을 포함할 수 있음이 또한 주목된다. 예를 들면, 나프틸기는 융합된 비사이클릭 환 시스템이다. 또한, 본 발명은 브릿징 원자(bridging atom)를 갖는 환 기, 또는 스피로 배향을 갖는 환 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0080] 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의로 갖는, 5 내지 6원 방향족 환의 대표적인 예는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리디아지닐, 피리미디닐

및 피라지닐이다.

- [0081] 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는, 부분 포화되거나, 완전 포화되거나 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 환의 대표적인 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 페닐이다. 추가의 예시적인 5원 환은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴, 및 1,3-옥시티올릴이다.
- [0082] 추가의 예시적인 6원 환은 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2-디옥시닐, 1,3-디옥시닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 핀다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,4-옥사지닐, o-이속사지닐, p-이속사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,6-(3-옥사티아지닐, 및 1,4,2-옥사디아지닐이다.
- [0083] 추가의 예시적인 7원 환은 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐 및 1,2,4-트리아제피닐이다.
- [0084] 추가의 예시적인 8원 환은 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타디에닐이다.
- [0085] 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는, 2개의 융합된 부분 포화되거나, 완전 포화되거나 완전 불포화된 5 및/또는 6원 환으로 이루어진 예시적인 비사이클릭 환은 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 사이클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H-인다졸릴, 인독사지닐, 벤족사졸릴, 안트라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 인데닐, 이소인데닐, 나프틸, 테트라리닐, 데칼리닐, 2H-1-벤조피라닐, 피리도(3,4-b)피리디닐, 피리도(3,2-b)피리디닐, 피리도(4,3-b)-피리디닐, 2H-1,3-벤족사지닐, 2H-1,4-벤족사지닐, 1H-2,3-벤족사지닐, 4H-3,1-벤족사지닐, 2H-1,2-벤족사지닐 및 4H-1,4-벤족사지닐이다.
- [0086] 사이클릭 환 기는 하나 이상의 방식으로 다른 그룹에 결합될 수 있다. 특수한 결합 배열이 명시되지 않은 경우, 모든 가능한 배열이 의도된다. 예를 들면, 용어 "피리딜"은 2-, 3-, 또는 4-피리딜을 포함하고, 용어 "티에닐"은 2-, 또는 3-티에닐을 포함한다.
- [0087] 용어 "분리된 핵산 분자"는 5' 말단으로부터 3' 말단까지 관독된 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 염기의 일본쇄 또는 이본쇄 중합체(예를 들면, 본원에 제공된 GDF15 핵산 서열), 또는 적어도 약 50%의 폴리펩타이드, 펩타이드, 지질, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드 또는 전체 핵산이 공급원 세포로부터 분리되는 경우 핵산이 천연적으로 발견된 기타 물질로부터 분리된, 이의 유사체를 말한다. 바람직하게는, 분리된 핵산 분자는 폴리펩타이드 생성 또는 이의 치료적, 진단적, 예방적 또는 연구 용도에서 이의 용도를 방해할 수 있는 핵산의 천연 환경에서 발견된 어떠한 다른 오염시키는 핵산 또는 다른 분자를 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0088] 용어 "분리된 폴리펩타이드"는 적어도 약 50 퍼센트의 폴리펩타이드, 펩타이드, 지질, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 또는 폴리펩타이드가 공급원 세포로부터 분리되는 경우 천연적으로 발견되는 다른 물질로부터 분리된 폴리펩타이드(예를 들면, 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드)를 말한다. 바람직하게는, 분리된 폴리펩타이드는 이의 치료적, 진단적, 예방적 또는 연구 용도를 방해하지 않을 수 있는 이의 천연 환경에서 발견된 어떠한 다른 오염시키는 폴리펩타이드 또는 다른 오염물질을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0089] 용어 "암호화하는"은 하나 이상의 아미노산을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 말한다. 당해 용어는 출발 또는 종결 코돈을 필요로 하지 않는다. 아미노산 서열은 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 제공된 상이한 관독 프레임 중의 어느 하나에서 암호화될 수 있다.
- [0090] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 내용에서 용어 "동일한" 및 "동일성" 퍼센트(percent "identity")는 동일한 2개 이상의 서열 또는 서열들을 말한다. "동일성 퍼센트"는 비교한 분자내 아미노산 또는 뉴클레오타이드들 사이의 동일한 잔기의 퍼센트를 의미하며 비교되는 분자의 최대로 작은 크기를 기준으로 하여 계산된다. 이들 비교를 위해, 정렬내 갭(존재할 경우)은 특수한 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램(즉, "알고리즘")에 의해 집중될 수 있다. 정렬된 핵산 또는 폴리펩타이드의 동일성을 계산할 수 있는 방법은 문헌(참고:

*Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) *Sequence Analysis in Molecular Biology*, New York: Academic Press; *Sequence Analysis Primer*, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo *et al.*, (1988) *SIAM J. Applied Math.* 48:1073에 기술된 것들을 포함한다.

- [0091] 동일성 퍼센트를 계산하는데 있어서, 비교되는 서열은 서열들 사이에 최대의 조화를 제공하는 방식으로 정렬된다. 동일성 퍼센트를 측정하는데 사용된 컴퓨터 프로그램은 GCG 프로그램 패키지이며, 이는 GAP(참고: Devereux *et al.*, (1984) *Nucl. Acid Res.* 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)를 포함한다. 컴퓨터 알고리즘 GAP을 사용하여 서열 동일성 퍼센트가 측정되도록 하는 2개의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 정렬한다. 서열은 이들 각각의 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 최적의 조화를 위해 정렬된다(알고리즘에 의해 측정된 것으로서 "조화된 스패(matched span)"). 갭 개방 패널티(gap opening penalty) (이는 3x 평균 대각선으로서 계산되며, 여기서 "평균 대각선"은 사용되는 비교 매트릭스의 대각선의 평균이고; "대각선"은 특수한 비교 매트릭스에 의해 각각의 완전한 아미노산 조화에 대해 지정된 점수 또는 수이다) 및 갭 연장 패널티(이는 일반적으로 갭 개방 패널티의 1/10배이다)이며, PAM 250 또는 BLOSUM 62는 알고리즘과 함께 사용된다. 특정의 구현예에서, 표준 비교 매트릭스(참조: PAM 250 비교 매트릭스의 경우, Dayhoff *et al.*, (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352; BLOSUM 62 비교 매트릭스의 경우, Henikoff *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919)이 또한 알고리즘에 의해 사용된다.
- [0092] GAP 프로그램을 사용하여 폴리펩타이드 또는 뉴클레오타이드 서열에 대한 동일성 퍼센트를 측정하기 위해 추천된 매개변수는 다음과 같다:
- [0093] 알고리즘: Needleman *et al.*, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-13;
- [0094] 비교 매트릭스: Henikoff *et al.*, 1992로부터의 BLOSUM 62, 상기 참조;
- [0095] 갭 패널티: 12 (그러나 말단 갭에 대한 패널티는 없음)
- [0096] 갭 길이 패널티: 4
- [0097] 유사성의 역치(threshold): 0
- [0098] 2개의 아미노산 서열을 정렬하기 위한 특정의 알고리즘 도해는 2개 서열의 짧은 영역 만의 조화를 생성하며 이러한 작은 정렬된 영역은 2개의 완전한 길이의 서열 사이에 유의적인 관계가 없어도 매우 높은 서열 동일성을 가질 수 있다. 따라서, 표적 폴리펩타이드의 적어도 50개의 연속 아미노산에 뻗어있는 정렬을 생성하는 것이 바람직한 경우 선택된 정렬 방법(예를 들면, GAP 프로그램)을 조절할 수 있다.
- [0099] 용어 "GDF15 폴리펩타이드"는 인간, 토끼, 원숭이(예를 들면, 시노몰구스 원숭이), 개, 랫트, 마우스 또는 돼지를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 포유동물에서 발견된 천연적으로 존재하거나 "야생형" GDF15를 의미한다. 하나의 국면에서, GDF15 폴리펩타이드는 어떠한 완전한 길이의 GDF15, 예를 들면, 308개의 아미노산 잔기로 이루어지고 뉴클레오타이드 서열 서열 번호: 3에 의해 암호화된, 서열 번호: 4; 폴리펩타이드의 활성 및 프로도메인(prodomain)을 포함하는 어떠한 형태, 예를 들면, 279개의 아미노산 잔기로 이루어지고 뉴클레오타이드 서열 서열 번호: 7에 의해 암호화되며, 여기서 완전한 길이의 GDF15의 아미노-말단에서 29개의 아미노산 잔기(즉, 이는 신호 펩타이드(signal peptide)를 구성한다)가 제거된 서열 번호: 8; 및 이로부터 프로도메인 및 신호 서열이 제거된 활성 도메인을 포함하는 GDF15의 어떠한 형태, 예를 들면, 112개의 아미노산 잔기로 이루어지고 서열 번호: 11의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되며, 여기서 신호 서열 및 프로도메인이 제거된 서열 번호: 12를 말한다. GDF15 폴리펩타이드는 아미노-말단 메티오닌을 포함할 수 있으나 포함할 필요는 없으며, 이는 가공에 의해 또는 세균 발현 공정의 결과로서 도입될 수 있다.
- [0100] 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는 변형된 GDF15 폴리펩타이드(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)를 말한다. 이러한 변형은 비-천연적으로 발생하는 아미노산, 비-천연적으로 발생하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체와의 치환을 포함하는 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 국면에서, 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 제공된 위치에서 천연적으로 발견된 적어도 하나의 잔기가 결실되거나 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드내 이러한 위치에서 일반적으로 발견되지 않은 잔기로 대체된 GDF15 폴리펩타이드를 말한다. 일부 경우에, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 서열내 제공된 위치에서 일반적으로 발견된 단일 잔기를 당해 위치



에서 일반적으로 발견되지 않은 하나의 잔기로 대체하는 것이 바람직할 것이며; 여전히 다른 경우에, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 서열을 유지하고 당해 단백질내 제공된 위치에서 하나 이상의 잔기를 삽입하는 것이 바람직할 수 있으며; 여전히 다른 경우에, 제공된 잔기를 전체적으로 제거하는 것이 바람직할 수 있고; 이들 작제물 모두는 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"에 포함된다.

[0101] 다양한 구현예에서, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)에 대해 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드 아미노산 서열(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)에 대해 적어도 약 90 퍼센트, 또는 약 95, 96, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 혈당, 인슐린, 트리글리세라이드, 또는 콜레스테롤 수준을 저하시키는 능력; 체중을 감소시키는 능력; 글루코스 내성, 지질 내성, 또는 인슐린 민감성을 증진시키는 능력; 또는 노당 및 단백질 배출을 저하시키는 능력과 같은, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 적어도 하나의 능력을 바람직하게는 지니지만, 지닐 필요는 없다.

[0102] 용어 "GDF15 영역"은 위에서 정의한 바와 같은 GDF15 폴리펩타이드 및 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 및 서열을 포함한다.

[0103] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 바람직하게는 생물학적으로 활성이다. 일부 예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 대상체와 상이한 종으로부터의 대상체 또는 이로부터 기원한 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 개선시키는데 사용되었다. 일부 예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 대상체와 동일한 종으로부터의 대상체 또는 이로부터 기원한 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 개선시키는데 사용되었다.

[0104] 용어 "천연의 Fc"는 단량체 또는 다량체 형태에 상관없이, 전체 항체의 분해로부터 생성되는 비-항원-결합 단편의 서열을 포함하는 분자 또는 서열을 말한다. 천연의 Fc의 원래의 면역글로불린 공급원은 바람직하게는 인간 기원이고 IgG1 및 IgG2가 바람직하다고 해도, 면역글로불린 중의 어느 것일 수 있다. 천연의 Fc는 공유결합(즉, 이황화 결합) 및 비-공유결합성 연합에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 연결될 수 있는 단량체성 폴리펩타이드로 제조된다. 천연의 Fc 분자의 단량체성 소단위 사이의 분자간 이황화 결합은 강(예를 들면, IgG, IgA, IgE) 또는 소강(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2)에 따라 1 내지 4의 범위이다. 천연의 Fc의 한가지 예는 IgG의 파파인 분해로부터 생성되는 이황화물-결합된 이량체이다(참조: Ellison et al. (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). 본원에 사용된 것으로서 용어 "천연의 Fc"는 단량체성, 이량체성 및 다량체성 형태에 대해 일반적이다.

[0105] 용어 "Fc 변이체"는 천연의 Fc로부터 변형된 분자 또는 서열을 말한다. 이러한 변형은 비천연적으로 발생하는 아미노산, 비천연적으로 발생하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체와의 치환, 결실 또는 첨가를 포함하는, 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 따라서, 용어 "Fc 변이체"는 비-인간 천연의 Fc로부터 인간화된 분자 또는 서열을 포함한다. 또한, 천연의 Fc는, 이들이 본 발명의 융합 분자에 요구되지 않는 구조적 특징 또는 생물학적 활성을 제공하므로 제거될 수 있는 부위를 포함한다. 따라서, 용어 "Fc 변이체"는 (1) 이황화 결합 형성, (2) 선택된 숙주 세포와의 비적합성, (3) 선택된 숙주 세포내에서 발현시 N-말단 이종성, (4) 글리코실화, (5) 상보체와의 상호작용, (6) 구조 수용체(salvage receptor) 이외의 Fc 수용체에 대한 결합, 또는 (7) 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC)에 영향을 미치거나 관여된 하나 이상의 천연의 Fc 부위 또는 잔기를 결여한 분자 또는 서열을 포함한다. Fc 변이체는 이후 본원에서 추가로 상세히 기술되어 있다. 다양한 구현예에서, Fc 변이체는 천연의 Fc에 대해 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, Fc 변이체는 천연의 Fc에 대해 적어도 약 90 퍼센트, 또는 약 95, 96, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 용어 "Fc 도메인"은 위에서 정의한 바와 같은 천연의 Fc 및 Fc 변이체 분자 및 서열을 포함한다. Fc 변이체 및 천연의 Fc에서와 같이, 용어 "Fc 도메인"은 단량체 또는 다량체 형태인 분자를 포함한다.

[0107] Fc 도메인 또는 Fc 도메인을 포함하는 분자에 적용되는 바와 같은, 용어 "다량체"는 공유적으로, 비공유적으로, 또는 공유결합 및 비-공유결합 상호작용 둘 다에 의해 연합된 2개 이상의 폴리펩타이드 쇄를 갖는 분자를 말한다. IgG 분자는 전형적으로 이량체; IgM, 오량체; IgD, 이량체; 및 IgA, 단량체, 이량체, 삼량체, 또는 사량체를 형성한다. 다량체는 Fc의 천연의 Ig 공급원의 서열 및 생성되는 활성을 이용하거나 이러한 천연의 Fc를 유도체화시켜 형성할 수 있다.

- [0108] Fc 도메인 또는 Fc 도메인을 포함하는 분자에 적용되는 것으로서 용어 "이량체"는 공유적으로, 비-공유적으로 또는 공유결합 및 비-공유결합 상호작용 둘 다에 의해 연합된 2개의 폴리펩타이드 쇄를 갖는 분자를 말한다.
- [0109] 본원에서 용어 "힌지(hinge)" 또는 "힌지 영역"은 항체의 제1 고정 도메인과 제2 고정 도메인 사이의 아미노산을 포함하는 굴곡성 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에 언급된 것으로서 "힌지 영역"은, 2개의 중쇄를 브릿지하는 시스테인 잔기를 포함하는, IgA, IgD 및 IgG에만 존재하는, 길이가 6 내지 62개 아미노산인 서열 영역이다.
- [0110] "폴리펩타이드 링커"는 전형적으로 펩타이드 결합을 통해, 2개의 폴리펩타이드를 함께 공유적으로 연결한, 길이가 1 내지 30개 아미노산 잔기인 짧은 폴리펩타이드를 말한다.
- [0111] 본원에 사용된 것으로서, 용어 HSA 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 "야생형" 인간 혈청 알부민을 포함한다. 당해 용어는 또한 다양한 생물활성 단편 및 변이체, 융합 단백질, 및 야생형 HSA 단백질의 변형된 형태를 포함한다. 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HAS 단백질에 대해 실질적인 서열 동일성인 아미노산 서열의 적어도 일부를 지닌다. 특정의 구현예에서, 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HSA에 대해 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HAS에 대해 적어도 약 90 퍼센트, 또는 약 95, 96, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0112] **II. GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드, 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 Fc 융합체**
- [0113] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 광범위한 Fc 융합 단백질이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 천연의 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 가공된 Fc 도메인을 포함한다.
- [0114] 일부 구현예에서, Fc 융합 단백질을 함유하는 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-)는 Fc 도메인으로 이루어지거나 이를 포함하는 다른 폴리펩타이드 쇄와 연합하여 이종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이종이량체는 연합하여 이종사량체를 형성한다. 이들 폴리펩타이드 작제물(즉, Fc 융합 단백질을 함유하는 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-) 및 Fc 융합 단백질을 함유하는 하나 이상의 이러한 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-)) 중의 일부는 본원에서 하기 나타낸 실시예에 기술된 바와 같이, 실험적으로 연구되었다.
- [0115] 항체는 IgG, IgA, IgE, IgM, 및 IgD를 포함하는 단백질의 면역글로불린 강에 속한다. 인간 혈청에서 가장 풍부한 면역글로불린은 IgG이다(참고: Deisenhofer J 1981 *Biochem* 20:2361-2370; Huber R 1984 *Behring Inst Mitt* 76:1-14; Roux KH 1999 *Int Arch Allergy Immunol* 120:85-99). IgG 구조는 4개의 쇄, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 가지며; 각각의 경쇄는 2개의 도메인을 가지고 각각의 중쇄는 4개의 도메인을 가진다. 항원 결합 부위는 가변 경쇄(VL) 및 가변 중쇄(VH) 도메인 및 불변 경쇄(LC) 및 불변 중쇄(CH1) 도메인을 함유하는, Fab 도메인(단편 항원 결합)에 위치한다. 중쇄의 CH2 및 CH3 도메인 영역은 Fc(결정화가능한 단편)으로 불린다. IgG 분자는 힌지 영역에서 이황화 결합(-S-S-)에 의해 함께 유지된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 갖는 이종사량체로서 고려될 수 있다. 다수의 힌지 이황화 결합은 면역글로불린 소강 중에서 변한다(참조: Papadea C 1989 *Crit Rev Clin Lab Sci* 27:27-58). FcRn 결합 부위는 항체의 Fc 도메인에 위치하므로(참조: Martin WL 2001 *Mol Cell* 7:867-877), 항체의 연장된 혈청 반감기는 Fc 단편내에 보유된다. Fc 도메인 단독은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 중쇄의 단독이량체로서 고려될 수 있다.
- [0116] 특정의 바람직한 구현예에서, 본원에 기술된 융합 단백질은 야생형 인간 IgG Fc 도메인으로부터 기원한, IgG Fc 도메인을 포함한다. "야생형" 인간 IgG Fc에 의해, 이는 인간 집단내에 천연적으로 발생하는 아미노산의 서열을 의미한다. 물론, 개인 사이에서 Fc 서열이 약간 변할 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 변경이 야생형 서열에 대해 이루어질 수 있으며 여전히 본 발명의 영역내에 있다. 예를 들면, Fc 도메인은 글리코실화 부위에서의 돌연변이 또는 비천연 아미노산의 혼입과 같은, 본 발명과 관련되지 않는 추가의 변경을 함유할 수 있다. 특정의 구현예에서, CH3 영역을 함유하는 폴리펩타이드는 IgG 분자이며 CH1 및 CH2 도메인을 추가로 함유한다. 예시적인 인간 IgG 서열은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4이 불변 영역을 포함한다. Fc 도메인은 또한 IgA, IgD, IgE, 및 IgM 중쇄의 불변 영역내에 포함될 수 있다.
- [0117] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 일부 Fc 융합 단백질, 및 이러한 Fc 융합 단백질을 포함하는 다량체는 하기 기술된 것들을 포함한다.



- [0118] II.A.DhMonoFc 작제물
- [0119] 본 개시사항에서 명칭 "모노-(Mono-)" 또는 "MonoFc 도메인"은 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지하도록 가공된 Fc 도메인을 말한다. 하나의 구현예에서, MonoFc 도메인은 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에서 타이로신을 트레오닌 돌연변이(Y349T)에 및 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D 및 K409D)에 도입함으로써 제공된다.
- [0120] C-말단 라이신(K447)은 MonoFc에서 임의로 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0121] MonoFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 MonoFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, MonoFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.
- [0122] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다.
- [0123] 본 개시사항에서 "DhMono-" 또는 "DhMonoFc 도메인"은, 이로부터 힌지의 모두 또는 일부가 제거된, 가공되어 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지하는 Fc 도메인을 말한다. 하나의 구현예에서, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에서 타이로신을 트레오닌 돌연변이(Y349T)에 도입시키고 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D 및 K409D)에 도입시킨 DhMonoFc 도메인이 제공된다.
- [0124] C-말단 라이신(K447)은 DhMonoFc에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우 유리할 수 있다.
- [0125] DhMonoFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, DhMonoFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.
- [0126] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다.
- [0127] II.A.1 DhMonoFc-GDF15
- [0128] 본 개시사항에서 명칭 "MonoFc-GDF15"는, 이의 N-말단이 MonoFc 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질이다.
- [0129] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0130] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0131] (a) 하기를 포함하는 2개의 MonoFc 도메인(하나의 각각의 단량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:22),
- [0132]
- [0133] 및
- [0134] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0135] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APBLGLGGSVFLFPFKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHDEPVEVFNKYVD  
PVEVHNKTKPKREQYNYSTRVPSVFLVLVHQDQWGLQYKCKVSNKA PYD  
VIEAII SKAGQPREPQTVLTPVSRREMTKNGVSLTCLVQGVSPDI AVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSGGSFFLYSLDITVDKSRWQGNVFSCSVMEH  
ALHNHYTKQSLSGAPRGNDGHCPLGPGRCRLHHTVASLEDLGADWVL  
SPREYQVTKMIGACSPQFRANMHAQIKTSLRHLKTVTSPAPCCVPASYN  
PMVLITQMTDGVSLQTVLDLLAKDCHCI (서열 번호 46).

[0136]

[0137] 상기 서열은 하기 핵산 서열에 의하여 암호화된다:

gacactgaactccgggggacgcgtcagttcttctcttcccc  
 caaaacccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgc  
 gtgtgtgtggagctgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtg  
 cgtgtagcgcgtggaagtgcataatgccaaagcaaacgcctggaggagc  
 agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctctcaccgctgcaccag  
 gactggctgaatggcaaggagtagcaagtgcaaggtctccaaacaaagccct  
 cccagcccccatcgagaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
 aaccacaggtgaccaccctcccccatccccgggaggagatgaccaagaac  
 caggtcagcctcagctcgtctggtcaaaagctctctatccacgcacatgc  
 cgtggagtggaagacaaatgggcagcggagagaacaactacgaccacgc  
 ctcccgctgctggactccgacggctctcttcttctctatagcgacctcacc  
 gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctatgctccgtgat  
 gcatgaggtctgcacaacacactaacgcagagaagcgtctccccgtgtc  
 cgggtgcgcgcgaacggagacctgtccgctcgggcggcgccgtgtgtgc  
 cgtctgcagacgcgtccgcgctgcgtggaagacctgggtcgggcgattg  
 ggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc  
 cgagccagttgcggggcgcaaacctgcacgcgcgagatcaagacgagcctg  
 caccgctctgaagccgcagcaggtgccagcgcctgctcgtgcgccgcgc  
 ctacatccccattggtgctcttcaaaagaccgcacccgggtgtgctcc  
 agacctgatgatctgttagcaaaagactgccactgata (서열 번호:45)

[0138]

[0139] 상기 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 46의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0140] *II.A.2 DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15*

[0141] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0142] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0143] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0144] (a) 서열 번호: 22의 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc 도메인(하나의 각각의 단량체),

[0145] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드(하나의 각각의 단량체), 및

[0146] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 각각 연결하는 서열: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (서열 번호:18) 을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0147] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하며:

APPELLGGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNKATIPREPEQYNSTIRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALP  
 PIEKTIKAKAGQPREPQVNTTLPPSREEMTKNQVSLTCLGVGFSPDIAVE  
 WESNGQPENNYDTPPLVDLSDDYSLTLTKDSIRLQGVFNKFCSCVME  
 ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGARNGDHCPILPGPRC  
 CRLHTVRASELDLQWADWLSPREVQVITMCI GACPSQFRAANMHAQIKTS  
 LHLRLKPLDTPAPCCVPASYNPMVLQKTDITGVSLQTYDILLAKDCICI  
 (서열 번호: 24)

[0148]

[0149] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

cacctgaactcctctgggggacggtcagttcttctcttccccccaaaaccc  
aaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggt  
ggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg  
gcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagaac  
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggct  
gaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccc  
ccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag  
gtgaccacctgcccccatccccggaggagatgaccaagaaccagggtcag

[0150]

cctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagacatgccgtggagt  
gggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctccgtg  
ctggactccgacggtccttcttctctatagcagcctcacctggacaa  
gagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgagg  
ctctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctgtctccgggtgga  
ggtggtggtacggagggcgtggaagcggaggtggtggtatctggagcgg  
tggaagcgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggcccggcgctgct  
gccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgat  
tggtgctgtgcgccagggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctg  
cccagccaggttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcc  
tgacccgctgaagcccgacacggtgccagcgcctgctgctgcccgc  
agctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacggggtgctgct  
ccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:23).

[0151]

[0152] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 24의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0153] *II.A.3 DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D)*

[0154] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15(H6D)"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. GDF15(H6D) 변이체는 천연적으로 발생하는 인간 GDF15 변이체이다.

[0155] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0156] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0157] (a) 서열 번호: 22의 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc 도메인(하나의 각각의 단량체),

[0158] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 GDF15(H6D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체):

ARNGGDCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPS  
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQT  
YDDLAKDCHCI (서열 번호:25),

[0159]

[0160] 및

[0161] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 각각 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0162] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLTQDNLNGKEYKCKVSNKALPAP  
PIEKTIISKAKGQPREPQVETTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTS  
LHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI  
(서열 번호:27)

[0163]

[0164] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggacgcgtcagtcctctcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgggagggagcagtaaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgaccacctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctcctctctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgtagcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgg
aggtggtggtatccggaggcggtggaagcgaggtggtggtatcgaggcg
gtggaagcgcgcgcaacggagacgactgtccgctcgggcccggttc
tgccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctggcgtggccga
ttgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgcacatgtgcatcggcgct
gcccagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagcagagc
ctgcacgcctgaagccgcacaggtgcccagcgcctgctgcgtgcccgc
cagctacaatccatggtgctcattoaaagaccgacacggggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga
(서열 번호:26).
```

[0165]

[0166] 위에서 논의된 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 27의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0167] II.B.HemiFc

[0168] 본 개시사항에서 명칭 "Hemi-" 또는 "HemiFc 도메인"은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 Fc 도메인에 연결된 제1 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 쇄를 말한다. 하나의 구현예에서, 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 동일한 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 상이한 서열을 갖는다. 전형적으로, 제1 및 제2 Fc 도메인은 이들 각각의 힌지 영역 사이의 이황화 결합을 통해 공유적으로 연결되어 있다.

[0169] C-말단 라이신(K447)은 제1 Fc 도메인, 제2 Fc 도메인, 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.

[0170] HemiFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, HemiFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.

[0171] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에 쇄간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중 이량체이다. 2개의 GGG-Fc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질의 단독이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 3을 참고한다.

[0172] *GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15*

[0173] 본 개시사항에서 명칭 "GGGFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-Fc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결시키는, 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 링커를 통해 HemiFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. HemiFc 도메인은 서열 번호: 18의 서열을 포함하고, 제1 Fc 도메인의 N-말단을 제2 Fc 도메인(이는 이의 N-말단에 첨가된 3개의 글리신 잔기를 갖는다)의 C-말단에 연결하는, 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 Fc 도메인에 연결된 제1 Fc 도메인을 포함한다.

[0174] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇄간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0175] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0176] (a) 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 제2 Fc 도메인(하나의 각각의 단량체):

GGG (ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL  
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:28),

[0177]

[0178] (b) 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 제1 Fc 도메인(하나의 각각의 단량체):

(ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGK  
EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRW  
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:29).

[0179]

[0180] (c) 제1 Fc 도메인의 N-말단을 2개의 Fc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 제2 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체),

[0181] (d) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드(하나의 각각의 단량체), 및

[0182] (e) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 제1 Fc 도메인의 C-말단에 연결하는, 서열: SGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (서열 번호:30) 를 포함하는 2개의 제1 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0183] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열 (괄호 안의 힌지 영역의 일부; 두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

GGG (ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL  
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSGGGGSGGGG  
GS (ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN  
GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGSGGGGSGGGG  
GSARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGAC

[0184]

PSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS  
LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:32),

[0185]



[0186] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```
ggaggtggagagcgcaaatcttctgtcagtgcccacgtgcccagcacc
acctgtggcaggaccgtcagttcttctcttcccccaaacccaaggaca
ccctcatgatctccccgacccctgaggtcacgtgcgtggtggagcgtg
agccacgaagacccccgaggtccagttcaactggtagctggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaaaccacgggagagcagttcaacagcacgt
tccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggc
aaggagtacaagtgcagggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaaaccaaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgccgtgtcaaaggcttctacccccagcgacatcgccgtggagtgaggag
caatgggcagccggagagaacaactacaagaccacacctcccatgctggact
ccgacgggtccttcttctctctacagcaagctcacccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtggaggtggcg
gtagcgggtggcggaggttcagggtggcggcgaagcggtggaggggttca
gagcggaaatccagcgttgaaatgtctcctcgctgccctgctccaccgctgc
ggggcctagtgtcttcttcttccctccaaaaccaaaggatatactgatga
tcagccggacccccgaggttacgtgcgtcgtcgtcgtatgtctcccacgag
gatccagaggtccaattcaactggtagtgacgggggtcaggtgataa
tgcaagacaaagccacgggaagagcagtttaactctactttccgcgtgg
tttctgtgctgaccgtggtgcaccaagattggtcacgcgaaggagtac
aagtgcaggtaagcaataaggggctcctgccccattgagaagactat
ctccaagacaaaggagcagccacgcgagccacaagttatatactcccc
cttcccgcgaagaaatgaccaagaatcaggttagcctgacatgcttggtt
aagggtttctaccctctgacatagccgtggagtgaggagcaatggaca
accagagaacaactacaagaccacccccccatgctggatagcgacggtt
cattctttctgtatagtaagcttaccgtggacaagtcgggtggcaaca
ggaaatgtctttctcatgctctgtgatgcacgagccttgcataatcacta
tactcagaagagcttgagcctcagccccgagctctggaggtggcggatccg
ggggcgggtggaagcggaggtggtggtcgggagggcggtggaagcgcgcgc
aacggcgacccactgtccgctcggcccgagcgttgctgcccgtctgcacac
ggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtgcgc
cacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttc
```

[0187]

```
cgggcggcacaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaa
gcccgcacgggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatccca
tggtgctcattcacaagaccgacacggggtgtcgtccagacctatgat
gacttgttagccaaaagactgccactgcatatga (서열 번호:31).
```

[0188]

[0189] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 32의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0190] II.C.DhHemiFc

[0191] 본 개시사항에서 명칭 "DhHemi-" 또는 "DhHemiFc 도메인"은 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 DhFc 도메인에 연결된 제1 Fc 도메인("DhFc" 도메인)을 포함하는 폴리펩타이드 쇄를 말한다. 특수한 구현예에서, 힌지 영역내 N-말단 12 아미노산, 예를 들면, ERKSSVECPPCP (서열 번호: 15)이 제거되어 있다. 하나의 구현예에서, 제1 DhFc 도메인 및 제2 DhFc 도메인은 동일한 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, 제1 DhFc 도메인 및 제2 DhFc 도메인은 상이한 서열을 갖는다.

[0192] DhHemiFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, DhHemiFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, DhHemiFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.

[0193] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇄간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다.

[0194]  $GGGDhFc-(G_4S)_5-DhFc-S(G_4S)_4-GDF15$

[0195] 본 개시사항에서 "GGGDhFc-(G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub>-DhFc-S(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결하는, 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 링커를 통해 DhHemiFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. HemiFc 도메인은 제1 DhFc 도메인의 N-말단을 제2 DhFc 도메인(이는 이의 N-말단에 3개의 글리신 잔기를 갖는다)의 C-말단에 연결하는, 서열 번호: 34의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 DhFc 도메인에 연결된 제1 DhFc 도메인을 포함한다.

[0196] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0197] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0198] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 제2 DhFc 도메인(하나의 각각의 단량체):

GGGAPPVAGPSVFLPPPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWY  
VDGVEVHNNAKTKFREEQFNSTRFVVSVLTVVHGDWLNGKEYCKVKVSNKGL  
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLSPRSEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 33).

[0199]

[0200] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 제1 DhFc 도메인(하나의 각각의 단량체):

APPVAGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWVDG  
VEVHNAKTKPREEQFNSTRFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAP  
IEKTSISKTKGQPREPQVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEW  
ESNGQFPENNYKTTPMYLDSDGSFPLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMHFA  
LHNHYITQKSLLSPG (서열 번호:35)

[0201]

[0202] (c) 제1 DhFc 도메인의 N-말단을 제2 DhFc 도메인의 C-말단에 연결하는, 하기 서열을 포함하는 2개의 제2 폴리 펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체):

[0203] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG (서열 번호:34)

[0204] (d) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및

[0205] (e) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 제1 DhFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 2개의 제1 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0206] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하며:

GGGAPPVAGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY  
VDGVEVHNATKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHGDWLNGEYKCKVSNKGL  
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VWESNGQVPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNFVSCSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGAPPVAGP  
SVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAT  
KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHGDWLNGEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK  
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWESNGQPE  
NNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNFVSCSVHEALHNHYTQ  
KSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGARNGDHCPGLGRICRLHTYR

[0207]

ASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
TVFAPCCVPASYNPMVLQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:37),

[0208]

[0209] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```
ggcgggtggagctccgcggtggctggaccctcagtggttcctctttccacc
gaagccgaaggacaccttatgattagccggacccagaggtcacttgcg
tcgtcgtggagctgtcccatgaggatcccgaagtgcagtttaactgggat
gtggacggagtgagggtccataacgccaaagccaaggggaagaaca
gttcaatagcaccttccgggtggtgtccgtgctcaccgtggtgcatcaag
actggctgaatggcacaagagtacaaatgaagggtgcaacaaggggctc
ccagcccctattgaaaagaccatctcaagactaagggaacgccacgcga
acctcaagtgatataccctcccgcttcacgcgaagaatgactaagaatc
aggtcagccttacttgtctggtcaagggtcttaccgagcgacattgca
gtcgaatgggagagcaatggtcagccagagaataactacaagaccactcc
tcccatgcttgatagcgatggaagcttttctcttacagcaagcttactg
tggaataagtctcgctggcaacagggaaatgtgtcagctgttcagtgatg
catgaagcactccacaatcattacacccagaagtcactcagcctctcacc
cggaggagggcggtctctggtggaggaggtctggaagtgaggagcg
gaggaggcggtctggcggtggtgggtctgagaggagtcacagtgga
tgccaccatgccctgctcctcccggtggcggtccgagcgtgtttctctt
ccacctaagcccaaggacactctgatgatctcaccgactccggaagtga
cttgtgtggtggacgtgtctcatgaggacctgaagtgcagttcaac
tggtacgtggacggcggtggaggtgcacaatgctaagaccaagcctagaga
ggaacagttcaattccacctttcgctggtgagcgtcctgacgtcgtgc
accaggactggcttaacggaaaggaatacaagtgcagggtgtccaacaaa
ggccttcagctccattgagaaaacctctctaaactaagggtcaacc
aagggaacccaagtctacacctccctccgtctagagaagagatgacca
aaaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggttttaccctcagac
atcgccgtggagtggaagcaacggacgcccgaacaaactataagac
taccctcctatgctggactcagacggatcttctctcctctatagcaagc
tcactgtggacaaatccagatggcaacaagggaatgtgttctcatgcagc
gtgatgcacgaggtctctcacaacctataccagaagagcctgtctct
ttcacctggttcggaggtggtgggagcgagggggtggatcaggtggtg
gagggtccggagcgaggatccgcacggaatggcgaccactgtccactg
ggacccggaagatgttgctgcctccacacctgagggcctctctggagga
ccttggtggcgccgactgggtcctgtcacctcgggaggtccaagtcacca
tgtgtatcggagcctgcccagccaattcagagcagcaaatatgcacgca
```

[0210]

```
cagattaagaccagcctgcacgcttaaacctgatactgtgcgggtcc
ttgttgctgcccagcatcttacaaccgatggtgctgatccagaaaaccg
ataccggtgtctccctccagacttaacgacgacctccttgcaaggactgc
cattgcatc (서열 번호:36).
```

[0211]

[0212] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 37의 서열을 포함하는 2개의 단량체를 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0213] II.D.Knob(노브)/Hole(홀)

[0214] 본 개시사항에서 명칭 "knob-" 또는 "KnobFc 도메인"은 "knob" 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "hole-" 또는 "holeFc 도메인"은 "hole" 돌연변이를 포함하는 천연의 Fc 또는 Fc 변이체를 말한다.

[0215] "Knob(노브)"는 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 것으로 대체함으로써 생성될 수 있으며 "hole(홀)"는 큰 아미노산 측쇄를 보다 작은 것으로 대체시켜 생성할 수 있다. 예를 들면, 문헌: Ridgway JBB 1996, *Protein Eng.* 9:617-621; Merchant AM 1998, *Nature Biotech.* 16:677-681을 참고한다.

[0216] 하나의 구현예에서, "knobFc" 도메인은 Fc 도메인의 서열내에 트레오닌을 트립토판 돌연변이(T366W)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "holeFc" 도메인은 Fc 도메인의 서열내에 트레오닌을 세린 돌연변이(T366S)에, 루이신을 알라닌 돌연변이(L368A)에 및 타이로신을 발린 돌연변이(Y407V)에 도입시켜 제공한다.

[0217] C-말단 라이신(K447)은 임의로 knobFc 도메인, holeFc 도메인, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.

[0218] 하나의 구현예에서, "DhknobFc" 도메인은 이로부터 힌지 영역의 모든 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내 트레오닌을 트립토판 돌연변이(T366W)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "DhholeFc" 도메인은 이로부터 힌지 영역의 모든 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에서 트레오닌을 세린 돌연변이(T366S)에, 루이신을 알라닌 돌연변이(L368A)에 및 타이로신을 발린 돌연변이(Y407V)에 도입시켜 제공한다.

[0219] C-말단 라이신(K447)은 임의로 DhknobFc, DhholeFc, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이

드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.

[0220] 일부 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 holeFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) knobFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 다른 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 knobFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) holeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0221] 일부 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhholeFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhknobFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 다른 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다..

[0222] 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이중이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 상기 이중이량체는 이들의 각각의 제1 폴리펩타이드 쇠의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다. 2개의 이중이량체를 포함하며, 여기서 각각의 이중이량체가 (i) 폴리펩타이드 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 1을 참고한다.

[0223]  $DhknobFc-(G_4S)_4-GDF15:DhholeFc$

[0224] 본 개시사항에서 명칭 " $DhknobFc-(G_4S)_4-GDF15:DhholeFc$ "는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhknobFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0225] 특정의 구현예에서, 2개의  $DhknobFc-(G_4S)_4-GDF15:DhholeFc$  이중이량체의 이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 각각의 이중이량체의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0226] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[0227] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhknobFc 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:16),

[0228]

[0229] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhholeFc 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:281),

[0230]

[0231] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0232] (d) 펩타이드 결합을 통해 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhknobFc 도메인의 C-말단에 각각 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0233] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하며:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI
(서열 번호:20),

```

[0234]

[0235] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctcttccccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagtaca
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacccctgcccccatcccggtgatgactgaccaagaaccaggtca
gcctgtggtgcctggtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggaggaaagcggaggtggtggtatcggaggcg

```

[0236]

```

gtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccggcggttc
tgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcca
ttgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctatgcatcggcgcgt
gcccagaccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagc
ctgacccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgctgccccgc
cagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgtagcaaaagactgccactgcatatga
(서열 번호:19).

```

[0237]

[0238] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:17),

```

[0239]

[0240] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctcttccccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagtaca
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacccctgcccccatcccggtgatgactgaccaagaaccaggtca
gcctgagctgcgcggtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctcgtcagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttaa
atga (서열 번호:21)

```

[0241]

[0242] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 20의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 17의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 사량체가 제공된다.

[0243] II.E. 하전된 쌍(delHinge)

[0244] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)"도메인"은 "양"으로 하전된 쌍 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)"도메인"은 "음"으로 하전된 쌍 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 말한다. 당해 용어 "양" 및 "음"의 사용은 참고의 용이성을 위한 것이며(즉, Fc 도메인에서 하전된 쌍 돌연변이의 특성을 기술

하기 위함) 전체 서열이 양성 또는 음성 전하를 필수적으로 가짐을 나타내지는 않는다.

- [0245] 하나의 구현예에서, "양"으로 하전된 쌍 돌연변이는 Fc 도메인의 서열내에서 글루탐산을 라이신 돌연변이(E356K)에 도입하고 아스파르트산을 라이신 돌연변이(D399K)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "음"으로 하전된 쌍 돌연변이는 Fc 도메인의 서열에서 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D, K409D)에 도입시켜 제공한다.
- [0246] 함께 항온처리하는 경우, 아스파르테이트 잔기는 정전기력을 통해 라이신 잔기와 연합하여 CpmFc(+) 도메인 및 CpmFc(-) 도메인 사이에 이중이량체의 형성을 촉진하고, CpmFc(+) 서열 사이 또는 CpmFc(-) 서열 사이에 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지한다.
- [0247] C-말단 라이신(K447)은 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0248] 하나의 구현예에서, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에 글루탐산을 라이신 돌연변이(E356K)에 및 아스파르트산을 라이신 돌연변이(D399K)에 도입시킴으로써 "DhCpmFc(+)" 도메인을 제공한다. 하나의 구현예에서, 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D, K409D)에 도입시킴으로써 "DhCpmFc(-)" 도메인을 제공한다.
- [0249] 함께 항온처리하는 경우, 아스파르테이트 잔기는 라이신 잔기와 정전기력을 통해 연합하여 DhCpmFc(+) 도메인과 DhCpmFc(-) 도메인 사이에 이중이량체의 형성을 촉진시키고, DhCpmFc(+) 서열 사이 또는 DhCpmFc(-) 서열 사이의 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지한다.
- [0250] C-말단 라이신(K447)은 DhCpmFc(+), DhCpmFc(-), 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0251] 일부 구현예에서, (i) CpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 CpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, CpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0252] 다른 구현예에서, (i) CpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 CpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, CpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0253] 일부 구현예에서, (i) DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, DhCpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0254] 다른 구현예에서, (i) DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, DhCpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0255] 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이중이량체의 이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다. 2개의 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체가 (i) 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체의 구현예는 도 4를 참고한다.
- [0256] *II.E. 1DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)*
- [0257] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(+)



도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 40의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0258] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-) 이중이량체의 이량체를 포함하는 사랑체가 제공되며, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0259] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는 하기를 포함한다:

[0260] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:38),

[0261]

[0262] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLKSDGSFFLYSCLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:282),

[0263]

[0264] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0265] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 하기 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체):

[0266] GSGSATGGSGSVASSGSGSATHL (서열 번호:40) .

[0267] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하며:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGSGSATGGSGSVASSGSGSATHLARNGDHCPLGP  
GRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI  
KTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDLDLAKDCHC  
I (서열 번호:42),

[0268]

[0269] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc  
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgaacttgctgctgctg  
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac

[0270]

ggagtggaagtgataacgccaagaccaaaccccggaagaacagtacaa  
tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
ttaatgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccctccccgct  
cccatcgaaaagaccatctcaaaaggcaaaaggggcaaccaagggaacctca  
agtgtacaccctgcctccgagcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacttgctcgtgaaggcttctatcccagcgatattgctgtggaa  
tgggagtcaaaatggccagcccgagaataactacaaaactccccaccgt  
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca  
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag  
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtcctgtcacctggcgg  
atccggttctgctaactgggtgtccggctccgtcgcaagctctggttcag  
gcagtgcgactcatctggcagcgaacggggaccattgtccctgggacct  
ggtcggtgctgccggttcacacgcgtcagagcctctctggaggaccttg  
atgggctgattgggtgctgagccctcgggaggtgcaagtaccatgtgca  
tcggggcctgccctagccagttccgcgagccaacatgcacgctcagatc  
aaaacctctcttcacagactgaagcccgacacgcgtgccagcaccttgctg  
tgtgccggcctcttataaccccatggctcctcattcagaaaacggacaccg  
gagtgctcacttcagacttacgatgacctcctggccaaggactgccactgc  
ata (서열 번호:41).

[0271]

[0272] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 아미노산 서열을 포함하며:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:39),

[0273]

[0274] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcgcgaactgctggcgcccgagcgtgttctgtttccgcgaaacc  
gaaagataccctgatgattagcgcgaccccggaagtacctgcgtggtgg  
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat  
ggcgtggaagtgcataaacgcgaaaacaaaccgcgcgaagaacagtataa  
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc  
tgaacggcaagaataataaatgcaaagtgagcaacaagcgcgtgccggcg  
ccgattgaaaaaacattagcaaaagcgaagccagccgcgcgaaccgca  
ggtgtataccctgccgcgagcgcgaagaatgacaaaaaccaggtga

[0275]

gcctgacctgctggtgaaaggctttatccgagcgatattcggtggaa  
tgggaaagcaacggccagccggaacaaactatgataccaccccgccggt  
gctggatagcgatggcagctttttctgtatagcgatctgacctggata  
aaagccgctggcagcagggcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcataaa  
gcgctgcataaccattataaccagaaaagcctgagcctgagccgggcaa  
a (서열 번호:43).

[0276]

[0277] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 39의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0278] *II.E. 2DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)*

[0279] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0280] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하는 사랑체가 제공되며, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0281] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0282] (a) 다음 아미노산 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:283),

[0283]

[0284] (b) 하기 아미노산 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:48),

[0285]

[0286] 및

[0287] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0288] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:50),

[0289]

[0290] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctcctggggggacgcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggagagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca
ggtgtacacctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcagatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggcgcttgcctccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcacgcgcgtgcccgagcca
gttccggcgccaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgcctgtgctgcccgcagctacaat
ccatggtgctcattcaaaagacgcacacggggtgctgctccagacctat
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:49).
```

[0291]

[0292] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:47).
```

[0293]

[0294] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctcctggggggacgcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggagagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca
ggtgtacacctgccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcagatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgt
gctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtaa
atga (서열 번호:51).
```

[0295]

[0296] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 50의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0297]

$II.E.3DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)$

[0298]

본 개시사항에서 "DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, 아스파라긴의 아스파르트산으로의 돌연변이(N3D)를 갖는 GDF15의 천연적으로 발생하는 변이체("GDF15(N3D)")를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. N3D 돌연변이는 탈아미드화 유도된 이중성을 감소시킬 수 있다.

[0299]

특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0300]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0301]

(a) 서열 번호: 283의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0302]

(b) 서열 번호: 48이 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0303] (c) 하기 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.

ARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS  
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQT  
YDDLAKDCHCI (서열 번호:52).

[0304]

[0305] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLS  
PREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:54).

[0306]

[0307] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggacgcgtcagctcttctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcgcgggagagcagtacaa  
cagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgacccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagcgaagggcagcccgagaaaccaca  
ggtgtacacccctgccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag  
tgggagagcaatgggcagcgggagaaactacgacaccacgcctcccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagtgg  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc  
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcgcttgcctgcctctgc  
acacggtccgcgcgtcgtcggaagacctgggctggcgattgggtgctg

[0308]

tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcacggcgctgcccagacca  
gttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
tgaagcccgcacaggtgcccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaat  
cccatgggtgctcattcaaaagacgcacccggggtgctgcctccagacctta  
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:53).

[0309]

[0310] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0311] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 54의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0312] *II.E. 4DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)*

[0313] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)"는, (i) 제1의 3개의 아미노산이 결실되고 ("GDF15(Nde13)", 이의 N-말단이 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결되어 있는 GDF15의 변이체를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다. Nde13 변이체는 N3 탈아미드화 및 후속적인 D3 이성체화 유도된 이종성을 감소시킬 수 있다.

[0314] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) 이종이량체의 이량체를 포함하는 사랑체가 제공되며, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0315] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0316] (a) 서열 번호: 283의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이종이량체),

[0317] (b) 서열 번호: 48의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이종이량체), 및

[0318] (c) 하기 서열을 갖는 2개의 GDF15(Nde13) 도메인(하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다:

GDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFR  
AANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDD  
LLAKDCHCI (서열 번호:55).

[0319]

[0320] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGDDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR  
EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDITGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:57).

[0321]

[0322] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctgggggacccgtcagttctctcttccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtgg  
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtccaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggagcagtagacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggaactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacccctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaaaggcttctatccagcgcacatgcctggag  
tgggagagcaatgggcagccgggagaacaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttctctctctatagcgacctcacctggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
agaccactgtccgctcgggccccggcgttgctgcgctctgcacacggtcc  
gcgcgtcgtggaagacctggcgtggcgcgttggtgctgctgccacgg  
gaggtgcaagtgaacctgtgcattcggcgtgcccagccagttccgggc  
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccg  
acacgggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg  
ctcattcaaaaagaccgacacccgggtgctgctccagacctatgatgactt  
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:56).

[0323]

[0324] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0325] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 57의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0326] *II.E.5DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0327] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다.

[0328] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이종이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0329] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0330] (a) 서열 번호: 283의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이종이량체),

[0331] (b) 서열 번호: 48의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이종이량체),

[0332] (c) 서열 번호: 52의 서열을 갖는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체), 및

[0333] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGG (서열 번호: 58)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.

[0334] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARGDGHCFLGPRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDTVGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:60).

```

[0335]

[0336] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctggggggacgcagtccttctcttccccccaaacc
caaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg

```

[0337]

```

tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagcaagccggaggagcagtagacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaaggcagcccgagaaaccaca
ggtgtacacccctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gctgacctgcctggtcaaggtttctatcccgagcatgcctggtgag
tgggagagcaatgggcagccgagagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagagaagacctctccctgtctccgggtgg
agtggtggagcgcgcgacgagaccactgtccgctcggcccgggcggtt
gctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcgccgc
gtgcccgagccagttccggcgccaaacatgcacgcgcagatcaagacga
gctgcacccgctgaagcccgacacggtgccacgcgcctgctgctgccc
gccaggtacaatcccatggtgctcattcaaaagacgcacccgggtgctc
gctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:59).

```

[0338]

[0339] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0340] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 60의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0341] *II.E.6 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+)*

[0342] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 61의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0343] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>S-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0344] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0345] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0346] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0347] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0348] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGS (서열 번호: 61)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.



[0349] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGARNGDHCPGRCRRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCV
PASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:63).
```

[0350]

[0351] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctctgggggacgcgtcagttctctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggagagcagtagtaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtcctcaacaagaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaccaca
ggtgtacacccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccagcgcagatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaactctctctcatgctccgtgatgcagtag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctctgtctccgggtgg
```

[0352]

```
agggtggtggatccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgcccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgg
gccgattgggtgctgtcgcacgggaggtgcaagtgcacatgtgcacgg
cgcggtgcccgagccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcacgcctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgcgtg
cccggcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtg
gtcgctccagacctatgatgactgttagccaaagactgccaactgcacat
ga (서열 번호:62).
```

[0353]

[0354] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0355] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 63의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0356]  $II.E.7 \text{ DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15:DhCpmFc}(+)$

[0357] 본 개시사항에서 명칭 " $\text{DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15:DhCpmFc}(+)$ "는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $\text{DhCpmFc}(-)$  도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해  $\text{DhCpmFc}(-)$  도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii)  $\text{DhCpmFc}(+)$  도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0358] 특정의 구현예에서, 2개의  $\text{DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15:DhCpmFc}(+)$  이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0359] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0360] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의  $\text{DhCpmFc}(+)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0361] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의  $\text{DhCpmFc}(-)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0362] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0363] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $\text{DhCpmFc}(-)$  서열의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열: GGGSGGGGS (서열 번호: 64)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0364] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:66).

```

[0365]

[0366] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctcgtgggggacgcgtcagttctctcttcccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtgg
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggagggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggaactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtcctcaacaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagcgaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcgaaggcttctatccagcgcacatgcctggtgag
tgggagagcaatgggcagccggagacaactacgacaccacgcctccctgt
gctggactccgacggtcctctctctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcgtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcggggcccggtgtgctgcgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacggagggtgcaagt
gacctgtgcatcgccgctgcccagccagttccggggcgaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gacgcacacccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:65).

```

[0367]

[0368] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0369] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 66의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0370]  $II.E.8 \text{ DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15(N3D):DhCpmFc}(+)$

[0371] 본 개시사항에서 명칭 " $\text{DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15(N3D):DhCpmFc}(+)$ "는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0372] 특정의 구현예에서, 2개의  $\text{DhCpmFc}(-)-(G_4S)_2\text{-GDF15(N3D):DhCpmFc}(+)$  이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0373] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0374] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0375] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0376] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0377] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0378] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGARDGDHCPLGPRCCLRLHTVRAASL

[0379]

EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:68),

[0380]

[0381] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcctggggggaccgtcagtccttcctctccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgaccctcaggtcacatgcgtgggtg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagcgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgcccccatccgggagagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcctgctcctgtagcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgg  
aggtggtaggtccggaggcgggtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc  
cgctcgggcccgggcgttgcctgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctg  
gaagacctgggctggccgattgggtgctgcgcacgggaggtgcaagt  
gacctgtgcatcggcgcgtgcccagcagtcctccggcggaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccgacacgggtgcca  
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaa  
gaccgacaccgggggtgctgctccagacctatgatgacttggtagccaaag  
actgccactgcata (서열 번호:67).

[0382]

[0383] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0384] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 68의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0385] *II.E.9 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)-GDF15:DhCpmFc(+)*

[0386] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 69의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0387] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0388] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0389] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0390] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0391] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0392] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGP (서열 번호: 69)의 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0393] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGPARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCV
PASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:71),
```

[0394]

[0395] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggacgcgtcagttctctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactgggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagcaaaagccgcgggagagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
```

[0396]

```
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgctggtcacaagccttctatcccgacgacatgcggtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggtcctctctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagtgg
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggaccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggtgg
gccgattgggtgctgtcggccggaggtgcaagtgaacctgtgcacgg
cgctgccccgagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtg
ccgccagctacaatcccatgggtgctcattcaaaagaccgacacgggggt
gtcgctccagacctatgatgactgtgttagccaaagactgccactgcata
(서열 번호:70).
```

[0397]

[0398] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0399] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 71의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0400]  $II.E.10\ DhCpmFc(-)-(G_4P)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$

[0401] 본 개시사항에서 명칭 " $DhCpmFc(-)-(G_4P)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$ "는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $DhCpmFc(-)$  도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 72의 서열을 포함하는 링커를 통해  $DhCpmFc(-)$  도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii)  $DhCpmFc(+)$  서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0402] 특정의 구현예에서, 2개의  $DhCpmFc(-)-(G_4P)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$  이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0403] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0404] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(+)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0405] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(-)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0406] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0407] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $DhCpmFc(-)$  도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGPGGGGP(서열 번호: 72)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0408] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGPARNGDHCPGLPGRCCRLHTVRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:74),

[0409]

[0410] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggacgcgtcagctcttctcttccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtg  
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtccaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcaataatgccaaagacaaagccgaggagcagcagtaaa  
cagcacgtacgcgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacccctgccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgacctggtcaaaagcttctatcccgacacatgcgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcagtgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacctggagcggtggaccagcgcgcaacggagaccactgtc  
cgctcgggcccggtgtgtgctgctgtgcacacggtccgcgcgtcgtg  
gaagacctgggctgggcccgttggtgctgtgcgccagggaggtgcaagt

[0411]

gacctatgtgcatcgccgctgcccagcaggttccggggcgaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcacccgctgaagcccgacacgggtcca  
gcgccctgctgctgccccgcagctacaatccccatggtgctcattcaaaa  
gaccgacaccgggtgtgctgctcagacctatgatgacttgttagccaaag  
actgcccactgcataatga (서열 번호:73).

[0412]

[0413] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0414] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 74의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0415] *II.E. 11 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+)*

[0416] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 75의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0417] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G<sub>4</sub>Q-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0418] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0419] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 쇠(하나의 각각의 이중이량체),

[0420] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 쇠(하나의 각각의 이중이량체),

[0421] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0422] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGQ (서열 번호: 75)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0423] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGQARNGDHCPLEGGRCCRLHTVRASLEDLGW  
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCV  
PASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:77).

[0424]

[0425] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctgggggacgcagtcctctctctcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtagca  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggaactggt  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtcctcaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca  
ggtgtacaccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaaggtctctatccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaaatggcgagccggagaaactacgacacacgcctccgt  
gctggactccgacggctcctctctctctatagcgacctcactgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctccgtgatgcagatg  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagcgcgcaacggagagaccactgtccgctcgggcccgggc  
gttgcctgcccgtctgcacacggctccgcgcgtcgtggaagacctggcgtgg  
gccgattgggtgctgtccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgg  
cgctgcccagcagtcctccggcggaacatgcacgcgcagatcaaga  
cgagcctgcaccgctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgcgtg  
ccgcccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacgggggt  
gtcgtccagacatgatgacttgtagccaaagactgccactgcataat  
ga (서열 번호:76).

[0426]

[0427] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0428] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 77의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0429]  $II.E.12\ DhCpmFc(-)-(G_4Q)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$

[0430] 본 개시사항에서 명칭 " $DhCpmFc(-)-(G_4Q)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$ "는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $DhCpmFc(-)$  도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해  $DhCpmFc(-)$  도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii)  $DhCpmFc(+)$  도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0431] 특정의 구현예에서, 2개의  $DhCpmFc(-)-(G_4Q)_2-GDF15:DhCpmFc(+)$  이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0432] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0433] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(+)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0434] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(-)$  도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0435] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0436] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을  $DhCpmFc(-)$  도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGQGGGGQ (서열 번호: 78)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.



[0437] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNYHTQKSLSLSPPGGGGGGGGGQARNGDHCPGPGRCRLHTVRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:80).

[0438]

[0439] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgcccaagacaaagccgcgggagagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgccccatccccgggagagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggctctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgaggagagcaatgggcagccggagacaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagggagggcgtggaacagcgcgcaacggagaccactgc  
cgctcgggccccggcgtgtgctgccgtctgcacacggctccgcgctcgtg  
gaagacctggcctggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt  
gacctgtgcatcgccgctgcccagccagttccggcggaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca  
gcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcatcctcaaaa  
gaccgacacccgggtgctcgtccagacctatgatgactttagccaaaag  
actgccactgcatatga (서열 번호:79).

[0440]

[0441] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화되는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함한다.

[0442] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 80의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0443] *II.E.13 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0444] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0445] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0446] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0447] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0448] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0449] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0450] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0451] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGQARDGHCPLGPRCRLHTVRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:82).

[0452]

[0453] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctggggggaccgtcagttcttctcttcccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccgaccctcgaggtcacatcgctggtgg  
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcctggaggtgcataatgccagacaaagccgaggagcagtagacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacccctgcccccatccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaaggttctatccagcgacatcgctggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttctctctctatagcgacctcacgtggaca

[0454]

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcctcgtcgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagggaggcgtggacagcgcgacgagaccactgtc  
cgctcggggccggcggtgtgctgccgtctgcacacgggtccgcgctcgtg  
gaagacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt  
gacctgtgcatcgccgctgcccagcaggttccggcggaacatgc  
acgcgcatgacagcagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca  
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa  
gaccgacacgggtgtgctccagacctatgatgacttgttagccaaag  
actgccactgcata (서열 번호:81).

[0455]

[0456] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0457] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 82의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0458] *II.E.14 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)*

[0459] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(Nde13) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0460] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0461] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0462] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0463] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0464] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0465] (d) GDF15(Nde13) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0466] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNARTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGQGGGQGGGQGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDL
GWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPC
CVPASYNMVLIQKTDGTGVSQTYYDILLAKDCHCI (서열 번호:84),

```

[0467]

[0468] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctgggggacgcgtcagttcttcttccccccaaacc
caaggacacccctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtccaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggaggagcagtagtaca
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagcgaaggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacccctgccccatccgggagggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcgtcgtgatgcagtag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggagcgggtggacagggagaccactgtccgctcgggc
ccgggctgtgtgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctg
ggctgggcccgtatgggtgctgctgcgccgggaggtgcaagtgacctgtg
catcgccgctgtcccagcaggttccgggcccgaacatgcacgcgcaga
tcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacaggtgccagcgcctgc
tgcgtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacac
cggggtgtcgtccagacctatgatgactgttgtagccaaagactgccact
gcata (서열 번호:83).

```

[0469]

[0470] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화되는, 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함한다.

[0471] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 84의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체가 제공된다.

[0472] II.F. 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클램프(clamp)

[0473] "시스테인 클램프" 돌연변이는 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, DhCpmFc(+) 도메인, 또는 DhCpmFc(-) 도메인과 같은 Fc 도메인내로 도입될 수 있다. "시스테인 클램프" 돌연변이는 전형적으로 특수 위치에서 돌연변이를 통해 시스테인의 Fc 도메인의 CH3 도메인내로의 시스테인의 도입을 포함함으로써, 또한 특수 위치에서 돌연변이를 통해 CH3 도메인내로 또한 시스테인을 갖는 다른 Fc 도메인과 함께 항온처리하는 경우, 이황화 결합(시스테인 클램프)이 2개의 Fc 도메인 사이(예를 들면, "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 CpmFc(+) 도메인과 "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 CpmFc(-) 도메인 사이에 또는 "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 DhCpmFc(+) 도메인과 "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 DhCpmFc(-) 도메인 사이에)에 형성될 수 있다. Fc 도메인은 하나 이상의 이러한 시스테인 클램프 돌연변이를 함유할 수 있다.

[0474] 하나의 구현예에서, 시스테인 클램프는 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 제1 Fc 도메인에 및 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 제2 Fc 도메인에 도입함으로써 제공한다.

[0475] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다.

[0476] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(Y349C)" 도메인은 세린에서

시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다.

[0477] 다른 구현예에서, 시스테인 클램프는 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 제1 및 Fc 도메인 둘 다에 도입함으로써 제공된다.

[0478] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다.

[0479] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다.

[0480] C-말단 라이신(K447)은 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.

[0481] 일부 구현예에서, (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.

[0482] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.

[0483] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.

[0484] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.

[0485] 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다. 2개의 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체는 (i) 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(+)(L351C) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(-)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 5를 참조한다.

[0486] *II.F.1 DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C)*

[0487] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하고, 이의 N-말단이 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인의 C-말단에 연결된 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C354와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C349 사이의

쇄간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0488] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0489] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0490] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:85).

[0491]

[0492] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:84).

[0493]

[0494] 및

[0495] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0496] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDTGVSLSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:88).

[0497]

[0498] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttctctgtttctccaaagcc  
gaaggacacccctgatcatctcaagaactccggaagtgaacttgctgctgctg  
tggacgtgtcacatgagatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
ggagtggaaagtgcataacgccaagaccaaaccgccgaagaacagtacaa  
tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgtccaccaggactggc  
ttaatgggaaggaatacaagtgttaaggtgtccaaaggccctccccgct  
cccatcgaaagaccatctcaaaggcaaaagggcaaccaagggaacctca  
agtgtagacccctgctccgtgaggaaggagatgaccaagaaccaggtca  
gctgactgtgtctgtgaagggttctatcccagcatattgtgtggaa  
tgggagtc aaatggccagcccgagaataactacaaaactacccacccgt  
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgacgtggaca  
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag  
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtcctgtcacctggcgc  
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcgttgctgccgtctgc

[0499]

acacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccgttggtgctg  
tcgccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcggcgctgcccgagcca  
gttccggcgccgcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcacgcc  
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaat  
cccatgggtgctcatc taaaagaccgacacgggtgtcgtccagacct  
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:87).

[0500]

[0501] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:86).

[0502]

[0503] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctgggggacgcgtcagtccttcttccccccaaaacc  
caaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggaggagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggcttccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaaggcgagcccgagaaaccaca  
ggtgtgcacctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacgacacccacgcctccgt  
gctggactccgagcgtcctcttctcctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa  
a (서열 번호:89).
```

[0504]

[0505] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 88의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 86의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0506] *II.F.2 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)*

[0507] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349 및 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0508] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0509] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0510] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인 (하나의 각각의 이중이량체):

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:285),
```

[0511]

[0512] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인 (하나의 각각의 이중이량체):

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPOVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:91),
```

[0513]

[0514] 및

[0515] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0516] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
```

[0517]

```
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:93),
```

[0518]



[0519] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctcgggggacgcgtcagttcttctcttccccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctgggtgg
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtccaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataaatgccaaagacaaagccgcgggagagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaacctatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatccccgggagagatgaccaagaaccaggtca
gcttgacotgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtcctcttcttctctatagcgacctaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggggtgtgctgctgtgc
acacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggctgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagacca
gttccgggcgcaaacatgcacgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaat
cccatggtgtctattcaaaagaccgacacggggtgtcgtccagacctta
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:92).
```

[0520]

[0521] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 서열을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNARTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDLNNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPCKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPFVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:90),
```

[0522]

[0523] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttctcttcttccccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctgctg
```

[0524]

```
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaaagtgcataacgccaaagaccaaaccgccgaagaacagtacaa
tagcacctaccgcgtggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgttaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccatgaaaagaccatctcaaaaggcaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gctgacttgctcgtgaagggtcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgggagtcataatggccagcccgagataactacaaaactacccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcttcttactccaagctgacgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:94).
```

[0525]

[0526] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 93의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 90의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0527] *II.F.3 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0528] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드의 C349와 제2 폴리펩타이드의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0529] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다. GDF15 서열내 N3D 돌연변이는 예를 들면, N 탈아미드화에 의해 유발된 이중성을 제거하기 위해 도입될 수 있다.

[0530] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0531] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

- [0532] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0533] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0534] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLSDSGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVL
SPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:96),

```

- [0535]
- [0536] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctcctgggggacgcgtctctcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggagagcagtagcaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagactggc
tgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggtcctctctctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcattgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgc
gcgcgacggagacacctgtccgctcgggcccggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgtggaagacctggggtgggcccattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcggcgctgccgagacca
gttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacgggtgccagcgcctcgtgctgcccgcagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagacccgacacggggtgctcgtccagacctc
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:95).

```

- [0537]
- [0538] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94의 서열에 의해 암호화된다.

- [0539] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 96의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 90의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

- [0540] *II.F.4 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(S354C)*

- [0541] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하고, 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결된 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

- [0542] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다. GDF15 서열내 N-말단 3 아미노산(Nde13)의 결실은 예를 들면, 아스파라긴의 탈아미드화 또는 아스파르트산의 이성체화에 의해 유발된 이중성을 제거하기 위해 도입될 수 있다.

- [0543] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

- [0544] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0545] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0546] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0547] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPFSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGDDHCLPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:98),

```

[0548]

[0549] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctcctgggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagcaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtagcaagtgcaaggtctccacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatccggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgctggtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaaacacacacacacacacacacac
gctggactccgacggctccttcttctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctcgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctgtctcgggtgg
agaccactgtccgctcggggccggcggtgtgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctggccgattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctgcccagaccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgctgcccgcacgtacaaatccatggtg
ctcattcaaaagaccgacacgggggtgctgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:97).

```

[0550]

[0551] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0552] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 98의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 90의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0553]  $II.F.5 \text{ DhCpmFc}(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)$

[0554] 본 개시사항에서, 명칭 " $DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)$ "는 (i)  $GDF15(N3D)$  폴리펩타이드의 N-말단을,  $DhCpmFc(-)(Y349C)$  도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해  $DhCpmFc(-)(Y349C)$  도메인에 연결된  $GDF15(N3D)$  폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii)  $DhCpmFc(+)(S354C)$  도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0555] 특정의 구현예에서, 2개의  $DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)$  이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의  $GDF15$  영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0556] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0557] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(+)(S354C)$  도메인 (하나의 각각의 이중이량체),

[0558] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의  $DhCpmFc(-)(Y349C)$  도메인 (하나의 각각의 이중이량체),

[0559] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의  $GDF15(N3D)$  폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0560] (d)  $GDF15(N3D)$  폴리펩타이드의 N-말단을  $DhCpmFc(-)(Y349C)$  도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0561] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCLPGRCCRLHTVRASLEDLGWA  
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP  
ASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:100),

[0562]

[0563] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcctgggggacccgtaagtcctcctcctcccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctccggagccctcaggtcacatcgctggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccatcgagaaaacctatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca  
ggtgtgcaaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcagacatcgccgtggag  
tgggagagcaatggcgagccggagaaacactacgacacccagcctcccgt  
gctggactccgacggctcctcctcctctatagcagcctcaccgtggaca

[0564]

agagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcagtag  
gctctgcacaaccactacacgcagaaagacgtctcctgtctccgggtgg  
tggaggtggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggccggcggtt  
gctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcc  
gattgggtgctgctgcaccgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgcgcc  
gtgccgagccagttccggcggaacatgcacgcgcagatcaagacga  
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcc  
gccagctacaatcccaggtgctcatcctcaaaagaccgacacccgggtgct  
gctccagacctatgatgactgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:99).

[0565]

[0566] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0567] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 100의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 90의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0568] *II.F.6 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0569] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가 제1 폴리펩타이드쇄의 C349와 제2 폴리펩타이드쇄의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0570] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0571] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[0572] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0573] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0574] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0575] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0576] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTKSKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGSGARDGHCPLGPRCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:102),

```

[0577]

[0578] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaacc
caaggacacctcatgatctcccgaccctcaggtcacatcgctggtgg
tggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaacctatctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccaca
ggtgtgcacctgcctccctcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggtcttatccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagagaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcagag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggagggcgtggaagcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcggggccggcggtgctgctgctgacacgggtccgcgctcgtg
gaagacctgggctgggctgattgggtgctgctgcccagggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgtgcccagccagttccggcggaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:101).

```

[0579]

[0580] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94의 핵산에 의해 암호화된다.

[0581] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 102의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 90의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0582] *II.F.7 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0583] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0584] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G<sub>4</sub>Q)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0585] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[0586] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0587] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0588] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0589] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0590] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPFSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE

[0591]

ALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGGGGGGQARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV  
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:104),

[0592]

[0593] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc  
caaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtcccaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
gggtgcacccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaggtcttatccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaaatgggcagccggagagaacaactacgacacacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttctctctatagcgacctcacgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtgg  
aggtggtggacagggaggcggtggacagggcgcgacggagaccactgtc  
cgctcgggcccggcggtgctgcccgtctgcacaggtccgcgctcgctg  
gaaacacctgggctgggcccgatgggtgctgctgcacagggagggtgcaagt  
gaccatgtgcatcgccgctgcccagccaggtccggggcgcaaacatgc  
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgacacgggtgcca  
gcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaa  
gaccgacacgggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaag  
actgccactgcata (서열 번호:103).

[0594]

[0595] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0596] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 104의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 90의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0597] *II.F.8. DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)*

[0598] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C351과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C351 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0599] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(L351C)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0600] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[0601] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPFVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:286),

[0602]



[0603] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPKKPKDTLIMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPRFPQVYTCPPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGKPPENNYDTTFFVLDSDGSFLESTYLSLTVDKSRWQQGNVFLSCSVN  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:106).

[0604]

[0605] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 쇄 (하나의 각각의 이종이량체), 및

[0606] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0607] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

[0608]

PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTTPVPLDSDGSFFLYSLLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGCGGGGCGGGSARGNDCHPLGPRGCRRLTLVTRASL  
EDLGWADWVLSPREVQVNTKIGACPSQFRANMHQAIKTSLHLRLKPLDTPV  
APCCVSNPNMVLVQKTDGTGVSLSQTYDILLAKDCHCI (서열 번호:108),

[0609]

[0610] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcgcgggaactgctggcgggcccgagcgtgttctgtgttccgcgcaaac  
gaaagataccctgatgatagccgcaccccggaagtgaacctgcgtggtg  
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtagtgcgat  
ggcgtggaagtgcataaccgcaaaaacaaacccgcgcgaagaacataaa  
cagacattccgtggtgagcgtgtgcagcgtgctgcatcagagtggc  
tgaaacggcaagaatatataatgcaaaagtgagcaacaaaggcgtgccggc  
ccgattgaaaaaacattatgcaaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgc  
ggtgtataactgccgcgcgagccgcgaagaaatgacaaaaaacaggtag  
gcctgacctgctggtggaaggcttttaactcgagcgatattggcgtggaa  
tgggaagacacgcgcgaagccgcaaaaacattatgataccacccgcggt  
gctgctatagcgatggcagctctttttctgtatagcgatcagccctggata  
aaagccgctggcagcaggcgcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcataa  
gcgctgcataaacattataaccagaaaaagcctgagcctgagccggcg  
cgcgccgcgcgacgcggcgcgcggcgcgcgcgaacgcgcgatctgcc  
cgtggcgccggggcgcgtgctgcgcgcgtgcatcaactgcgcgcagcgtc  
gaagatctggcgtggcggaattgggtgctgagcccgcgcaagtgcaggt  
gaccatgtgcattggcgcgtgcccgagccagtttcgcgcggcgcaacatgc  
atgcgcagatataaacagcctgcatcgctgaaaccggataaccgtgcg  
gcgcgctgctgcgtgccgcgcgagctataaccggatggtgctgattcagaa  
aacccataccgcgcgtgagcctgcagacctatgatgatctgctggcgaaag  
attgccattcgtt (서벌 변호:107).

[0611]

[0612] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDMLWNGKEYCKVSKNALPA  
FIEKTIISKAKGQPREPQVYTCSPRKMETKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQFPENNYTKTTTPVLKSDGSSFFLYSKLTVDKSRKQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 105).

[0613]

[0614] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaacctctctgggggggacgctcagttctctctctcccccaaaacc  
caaggacacacctcatgatctcccgagccctcaggtcacatgcgtggtgag  
tggaagctgagccacgaagacctcagggtcaagttcaactggtagctggag  
cgctcgagaggtcctaatactcgaagacaagccgcggaggagcagtaacaa  
ggcctgagctacggttggtgtagcgtctcaccgctctgcaacagcagtggtgc  
tgaatggcaaggagtaacaagtgcaaggtctccacaagaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaacctcttcaaaggccaaaggcgaccccgagaaaccaca  
ggtgtacacctctccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggctca  
gctcagctgctgctggtcaaaagcttctatccagcgacatcgctgtgag  
tgggagagcaaatggcgacggcgagaaacaactacgacaccgcgtccggt  
gctggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agcagaggtggccacagggggaacgtcttctatgctccgtgatgcatgag  
gctgctgcaacaactacacgcagagaagacctctccctgtctccgggttaa  
a (서열번호:109).

[0615]

[0616] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 이중이량체는 서열 번호: 108의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 105의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함한다.

[0617] II.G.HSA

[0618] 본 개시사항에서 명칭 "HSA" 또는 "인간 혈청 알부민"은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, 인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질을 말한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 HSA 폴리펩타이드를 포함한다.

[0619] 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, HSA 폴리펩타이드의 N-말단은, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.

[0620] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다. 이러한 단독이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 6을 참조한다. 달리는, 하나의 이러한 융합 단백질 및 융합 단백질의 GDF15 영역과 GDF15 폴리펩타이드 또는 돌연변이체 폴리펩타이드 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0621] II.G.1 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15 이중이량체

[0622] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0623] 전형적으로, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.

[0624] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 이중이량체는:

[0625] (a) 하기 서열을 포함하는 하나의 HSA 폴리펩타이드(제1 단량체):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI<sup>1</sup>AFAYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENC<sup>2</sup>DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
CFLQHKDDNPNL<sup>3</sup>PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
APELLFFAKRYKAAFT<sup>4</sup>ECQQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT<sup>5</sup>TKVHTECCHGDL  
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV<sup>6</sup>VLLRLA  
KTYETTLKCCAAADPH<sup>7</sup>ECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFQGLGE  
YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYL<sup>8</sup>SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTCKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
FAAFVEKCKCKADDKETCF<sup>9</sup>AE<sup>10</sup>EGKKLVAASQAALGL (서열 번호:110),

[0626] 및  
[0627]

[0628] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및

[0629] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 하나의 폴리펩타이드 링커 (제1 단량체)를 포함한다.

[0630] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI<sup>1</sup>AFAYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENC<sup>2</sup>DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
CFLQHKDDNPNL<sup>3</sup>PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
APELLFFAKRYKAAFT<sup>4</sup>ECQQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT<sup>5</sup>TKVHTECCHGDL  
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV<sup>6</sup>VLLRLA

[0631]

KTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQQLGE  
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYLVSVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
EFNAETFTTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVHKHPKATKEQLKAVMDD  
FAAFVEKCKCKADDKETCFABEGKKLVAASQALGLGGGSGGGSGGGGS  
GGGGGARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI  
GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNFMVLIQKTDTG  
VSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:112),

[0632]

[0633]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagtgaagttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga  
aaatttcaaagccttggtgtgattgcctttgctcagtatcttcagcagt  
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgatgaagtaactgaatttgca  
aaaacatgtgttgcctgatgagtcagtgaaaattgtgacaaatcacttca  
tacctttttggagacaaattatgcacagtgcaactcttcgtgaaacct  
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag  
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat  
ttttgaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
gccccggaactcctttttctgtctaaaggatataaagctgcttttacaga  
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgctgttgccaagctcgatg  
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt  
gccagtcctccaaaaatttggagaaagagctttcaagcatgggcagtagc  
tcgctgagccagagatttccaaagctgagtttgcaagaatttccaaagt  
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg  
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt  
tgaaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
gacttgcccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
aaactatgctgaggaagagatgtcttcctgggcagttttgtatgaat  
atgcaagaaggcatcctgattactctgctgctgctgctgagacttgcc  
aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca  
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctctgttggaagagc  
ctcagaatttaatacaacaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
agtgctcaactccaactccttgtagaggtctcaagaaacctgaggaagtg  
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa

[0634]

gactatctatcgtggtcctgaaccagttatgtgttgcatgagaaaaac  
gccagtaagtacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca  
ggcgacctgcttttcagctctggaagtgcgtagaaacatacgttcccaaa  
gagtttaatgctgaaacattcaccctccatgcagatatatgcacacttcc  
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgagctctttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag  
gcttaggaggtggtggtatccggagcggtggaagcggaggtggtggtatct  
ggaggcggtggaagcgcgcgcaacggagacactgtcgcctcgggcccg  
gcgttgctgcgcgtctgcacacggctcgcgcgtcgtggaagacctgggct  
gggcgcatgggtgctgtgcgccaggaggtgcaagtgacctgtgcac  
ggcgctgccccgagccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaa  
gacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgcg  
tgccccgacgtacaatccatggtgctcattcaaaagaccgacacggg  
gtgtcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcat  
atga (서열 번호:111).

[0635]

[0636]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 11의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0637]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 112의 서열을 갖는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 12의 서열을 갖는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0638]

*II.G.2 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15*

[0639]

본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

- [0640] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0641] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0642] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);
- [0643] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및
- [0644] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0645] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 111의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0646] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 112의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0647] *II.G.3 HSA-GSPAPAPGS-GDF15*
- [0648] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 113의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 나타낸다.
- [0649] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0650] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0651] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);
- [0652] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및
- [0653] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSPAPAPGS (서열 번호: 113)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0654] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커)을 포함하고:
- DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
CFLQHKDDNPPLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY  
APELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLPKLDELDRDEGKASSAKQRLKC  
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECHGDL  
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLECKECPLEKSHCIAEVENDEMPA  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRLLA
- [0655]
- KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQELGE  
YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
FAAFVEKCKCKADDKETCFABEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPGSARNGDH  
CPLGPGRCRRLHTVRASLEDLGNADWVLSPREVQVMTICIGACPSQFRAAN  
MHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLA  
KDCHCI (서열 번호:115),
- [0656]

[0657] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
aatattcaagccttggtgttgatgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
tacctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacacaagatgacacccaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactcctttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgctgttgccaagctcgtatg
aacttcgggtgagagggaaggtctcgtctgccaacacagagactcaagtg
gccagtcaccaaaatttggagaaaagagctttcaagcatgggcagtagc
tcgctgagccagagatttccaaagctgagtttgagaaagtccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcatggcgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgcccttcattagctgctgattttgtgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaagagatgtcttcctgggcatgtttttgatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaccactctagagaagtgtgtgcccgtgcagatcctca
tgaatgctatgccaagtgttcgtagaatttaacctcttggtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaaattccagaatgcgtattagttcgttacaccaagaagaagtaacca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagggtg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
```

[0658]

```
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgtgcatgagaaaaac
gccagtaagtacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgacctgcttttcagctcggaaagtcgatgaaacatacgttcccaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaacaaactgcacttggtgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttgtagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttggtgcggccagtcaggccgcttag
gcttaggatccccagctccagctccaggaagcgcgcgcaacggagaccac
tgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggtcgcgcgctc
gctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgc
aagtgacctatgcatcggcgctgcccagccagttccgggcccgaac
atgcacgcgcagatcaagacgagcctgcacgcgctgaagcccacacgggt
gccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatccatggtgctcattc
aaaagaccgacaccggggtgtcgtccagacctatgatgactgtgttagcc
aaagactgccactgcatatga (서열 번호:114).
```

[0659]

[0660] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 115의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0661] *II.G.4 HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15*

[0662] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 116의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0663] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GS(PAPAP)<sub>2</sub>GS-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0664] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0665] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0666] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0667] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSPAPAPPAPAPGS (서열 번호: 116)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0668] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI~~AF~~AQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE~~PERNE~~  
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE~~IARRHPYFY~~  
APELLFFAKRYKA~~AFTECCQAADKAACLLPKLDEL~~RDEGKASSAQRLKC  
ASLQKFGERA~~PKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT~~KVHTECCHGDL  
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLEKCECKPLEKSHCIAEVENDEMPA  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV~~VLLLR~~LA  
KTYETTL~~EKKCAADP~~HECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC~~ELFEQLGE~~  
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTFTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYL~~SVVLNQLC~~VLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVD~~E~~TYVPK  
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQ~~TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD~~  
FAAFVEKCKCADDKETCFAE~~EGKKLVAASQAALGL~~GSPAPAPPAPGSA  
RNGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADVLSPREVQVTMCIGACPSQ  
FRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLQKQ~~TD~~TGVS~~LQTY~~  
D~~LLAKDCHCI~~ (서열 번호:118),

[0669]

[0670] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgattttaagatttgggagaaga  
aaatttcaaagccttggtggtgattgccttgcctcagtatcttcagcagt  
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca  
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct  
atggtgaaatggctgactgctgtgc~~aaaaa~~caagacctgagagaaatgaa  
tgcttcttgcaacacaaagatgacaa~~ccca~~acctccccgattggtgag  
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttctcatgacaatgaagagacat  
tttggaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
gccccggaactccttttcttgc~~t~~aaaggtataaaagctgcttttacaga  
atggttgccaagctgctgataaaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg  
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt  
gccagtcctccaaaaatttggagaaagagctttcaaa~~gc~~atgggcagtagc  
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt  
tagtgacagatctttaccaaagtcacacgggaatgctgccatggagatctg  
cttgaatgtgctgatgacagggcgga~~cc~~cttgccaagtatatctgtgaaa  
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt  
tgga~~aaaa~~atcccactgcattggccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct

[0671]

gacttgccttcattagctgctgat~~ttt~~gttgaaagtaaggatgtttgcaa  
aaactatgctgaggcaaggatgtcttctcctgggcatgtttttgtatgaat  
atgcaagaaggcatcctgattactctgtgctgctgctgctgagacttgcc  
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca  
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattaaac~~ct~~cttgtggaagagc  
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgga~~gag~~  
taca~~aat~~tcagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca  
agtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg  
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctgtgcagaa  
gactatctatccgtggtcctgaaccagt~~t~~atgtgtgttgcatgagaaaac  
gccagtaagtgcagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca  
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa  
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatata~~tg~~cacacttct  
tgagaaggagagacaaatcaagaa~~ca~~aaactgcacttggttgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgcagctttttagagaaagtgtgcaaggtgacgataaaggagacctg  
ctttgccgaggaggggtaaaaaactgttgcgccagtcaggccgccttag  
gcttaggatccccagctccagctccaccgcacctgcccctggaagcgcg  
cgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggcgcttgcgcgtctgca  
cacgggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccagattgggtgctgt  
cgccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcggcgctgtcccga~~gccag~~  
ttccggg~~cg~~gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcct  
gaagcccgaacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatc  
ccatggtgctcattcaaaagaccgacacgggggtgctgctccagac~~ct~~at  
gatgacttggttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:117).

[0672]

[0673] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 118의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0674] *II.G.5 HSA-GSAAQAAQGS-GDF15*

[0675] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-GSAAQAAQGS-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 119의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포



합하는 융합 단백질을 말한다.

[0676] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0677] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0678] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0679] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0680] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSAAQAAQQGS (서열 번호: 119)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0681] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

```
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPPERNE
CFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTCCQAAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLECKECPLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRLA
KTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLELFEQLGE
YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQQGSARNG
DHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACFSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDL
LAKDCHCI (서열 번호:121).
```

[0682]

[0683] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
aaatttcaaaagccttggtgtgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
```

[0684]

ttttgaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat  
gccccggaactcctttttctgtctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg  
aacttcgggatgaagggaagcttcgtctgccaaacagagactcaagtg  
gccagtcctccaaaatttgagaaagagctttcaagcatgggcagtagc  
tcgctgagccagagatttccaaagctgagtttgagaaagtttccaa  
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg  
cttgaatgtgctgatgacaggcgacettgccaaagtatatctgtgaaaa  
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggatgctgtgaaaaacctctgt  
tgaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct  
gacttgcocttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
aaactatgctgaggcaaggatgtcttctgggcatgtttttgtatgaat  
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgagacttgcc  
aagacatatgaaaccactctagagaagtgcgtgcccgtgcagatcctca  
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattaaacctcttggtgaagagc  
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccca  
agtgtaactccaactctgttagaggtctcaagaacctaggaaaagtgg  
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctgtgcagaa  
gactatctatccgtggtcctgaaccagtattgtgtgtgcagagaaaa  
gccagtaagtacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca  
ggcgacoatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaa  
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacacttcc  
tgagaaggagagacaaatcaagaacaaaactgcacttggtgagctcgtga  
aacacaagccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgacagcttttgtagagaagtgcgcaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgcgagggaggttaaaaaacttggtgcggccagtcaggccgcttag  
gcttaggatccgctcaggtgcacagcaaggagcgcgcaacgga  
gacctgtccgctcgggccggcggtgtgctgctgcacacggtccg  
cgctgctggaagacctgggctggcgcatggtgctgctgcacacggg  
aggtgcaagtacatgtgcatcgcgctgcccagccagttccggggc  
gcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagccga  
cacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatccatgggtgc  
tcattcaaaagaccgacacggggtgtcgtccagacctatgatgacttg  
ttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:120).

[0685]

[0686]

위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 121의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0687]

*II.G.6 HSA-GS(AAQAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15*

[0688]

본 개시사항에서 명칭 "HSA-GS(AAQAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 122의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0689]

특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GS(AAQAQQ)<sub>2</sub>GS-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0690]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0691]

(a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0692]

(b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0693]

(c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSAAQAQQAAQAQQGS (서열 번호: 122)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0694] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI~~IAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA~~  
 KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE~~PERNE~~  
 CFLQHKDDNP~~NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE~~IARRHPYFY  
 APELLFFAKRYKA~~AFTECCQAADKAACLLPKLDEL~~RDEGKASSAKQRLKC  
 ASLQKFGERA~~FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLV~~TDLTKVHTECC~~HGDL~~  
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLECECKP~~LLEKSHCIAEVENDEMPA~~  
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDY~~SVVLLRLA~~  
 KTYETTTLEKCCAAAD~~PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL~~IKQNC~~ELFEQLGE~~  
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKH~~PEAKRMPCAE~~  
 DYLSVVLNQLCVLHEKT~~PVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALE~~VDETYVPK  
 EFNAETFTPHADICTLSEKERQIKQTALVELV~~KHKPKATKEQLKAVMDD~~  
 FAAFVEKCKCADDKETCFAE~~EGKLVAA~~SQAALGLGSAAQAAQAAQAAQ  
 QGSARNGDHCP~~LPGRCRRLHTVRASLEDLGWADVWLS~~PREVQV~~TMCIGA~~  
 CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLK~~PDTPAPCCVPASYNPMVLIQ~~TDTGVS  
 LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:124).

[0695]

[0696] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagt~~gaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga~~  
 aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt  
 gtccatttgaagatcatgtaaaatagtgaa~~tgaagtaactgaatttgca~~  
 aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca  
 taccctttttggagacaaat~~tatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct~~  
 atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa  
 tgcttcttgcaacacacaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag  
 accagaggttgatgtgatgtgcaactgctttcatgacaatgaagagacat  
 ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttactttat  
 gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga  
 atgttgccaagctgctgataaagctgcctgctgttgccaagctcgatg  
 aacttcgggatgaaggggaaggcttcgctctgccaacagagactcaagtg  
 gccagctctccaaaaatttggagaaagagcttccaagcatgggcagtagc  
 tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcaagatttccaagt  
 tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg  
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa  
 tcaagattcgatctccagtaaaatgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt  
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaaatgatgagatgcctgct  
 gacttgcttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa  
 aaactatgctgagggcaaaggatgtcttctgggcatgttttgtatgaat  
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc  
 aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca  
 tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattaaacctctgttggaagagc  
 ctcagaatttaatacaacaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag  
 tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaagtagcccca  
 agtgctcaactccaactcttgtagaggtctcaagaacctaggaaaaagtg  
 gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctgtgcagaa  
 gactatctatccgtggtcctgaaccagttaatgtgtgtgcatgagaaaaac  
 gccagtaagtgcagagtagccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca  
 ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatagcttcccaaa  
 gagtttaatgctgaaacattcaacctccaatgcagatatatgcacacttcc  
 tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga  
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
 ttgcgcagctttttgtagaagatgctgcaaggctgacgataaggagacctg  
 ctttgccgaggagggtaaaaaactgttgccgacagtcaggccgccttag  
 gcttaggatccgcgctcaggctgcacagcaagcagcccaagcagctcag

[0697]

cagggaagcgcgcgcaacggagagaccactgtccgctcgggccccggcggtg  
 ctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccc  
 attggtgctgtgcgcacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcggcgcg  
 tccccgagccagttccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgag  
 cctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccg  
 ccagctacaatccatggtgctcattcaaaagaccgacacggggtgtcg  
 ctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga  
 (서열 번호:123).

[0698]

[0699] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 124의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0700] *II.G.7 HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15*

[0701] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 125의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리

펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0702] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0703] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0704] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0705] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0706] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG (서열 번호: 125)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0707] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

```
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAPQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTCECQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTLTKVHTECHGDL
```

[0708]

```
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLRRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFQELGE
YKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGNAEAAAKEAAAKE
AAAKEAAAKAGGARNGDHCLGPGRCCLHTVRSLEDLGWADWVLSPRE
VQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVL
IQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:127),
```

[0709]

[0710] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
aaatttcaaaccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcaattca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaaacgaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaagatgacaacccaaacctcccccgattgggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactcctttcttcttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtg
gccagtcctccaaaatttggagaaagagctttcaagcatgggcagtagc
tcgctgagccagagatttccaaagctgagtttgcaagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccctcattagctgctgattttgtgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaggatgtcttctgggcatgttttgatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttggaagag
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaagtaacca
```

[0711]

agtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaacctaggaaaagtgg  
gcagcaaatgttgaacatcctgaagcaaaagaatgccctgtgcagaa  
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgttgcattgagaaaac  
gccagtaagtacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttgggaaca  
ggcgaccatgcttttcagctcgtgaagtcgatgaacatacgttcccaaa  
gagtttaagtctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc  
tgagaaggagagacaaatcaagaacaaactgcacttgttgagctcgtga  
aacacaagcccaaggcaacaaagagcaactgaaagctgttatggatgat  
ttcgcagctttttagagaaagtgcgaaggctgacgataaggagacctg  
ctttgccgaggggtaaaaaacttgttcggccagtcaggccgcttag  
gcttaggaggcaacgccgaggtgcgcgtaaggagccgctgccaaggag  
gccgcagcaaaagggtgcagctaaggccggaggagcgcgcaacggaga  
ccactgtccgctcgggcccggcggtgctgcgctgacacggtccgcg  
cgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcacgggag  
gtgcaagtgcacatgtgcacggcgctgcccagcgagttccggcggc  
aaacatgcacgagatcaagacgagcctgcaccgctgaagccgaca  
cggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatgggtgctc  
attcaaaagaccgacacggggtgctgcctccagacctatgatgacttgtt  
agccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:126).

[0712]

[0713] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 127의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0714]

*II.G.8 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15*

[0715]

본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 128의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0716]

특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>6</sub>-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0717]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0718]

(a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0719]

(b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0720]

(c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (서열 번호: 128)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0721]

바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI~~FAQYLQ~~QCPFDHVKLVNEVTEFA  
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI~~FAQYLQ~~QCPFDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENC~~DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE~~  
CFLQHKDDNP~~LPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKLYE~~IARRHPYFY  
APELLFFAKRYKAA~~FTECCQAADKA~~CLLPKLDLDE~~KGKASSAKQRLKC~~  
ASLQKFGERA~~PKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT~~TKVHTECHGDL  
LECADDRAD~~LAKYICENQDSISSKLECCCKPLLEKSHCIAEVENDEMPA~~  
DLPSLAADFV~~ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV~~VLLRLA  
KTYET~~TLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNL~~IKQNC~~ELFEQLGE~~  
YKFQNAL~~LVRYTKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE~~  
DYL~~SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVD~~ETVVPK  
EFNAET~~FTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD~~  
FAAFVEK~~CKCADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSGGGSGGGGS~~  
GGGSGGGSGGGSGARNDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLS  
PREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNP  
MVLIQKTD~~TGVS~~LQTYD~~DL~~LAKDCHCI (서열 번호:130),

[0722]





[0734] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFA  
KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE  
CFLQHKDDNPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY  
APELLFFAKRYKAAFTCECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC  
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDL  
LECADDRADLAKY IICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDempa  
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVVLRLRA  
KTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE  
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE  
DYL SVVLNQVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK  
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD  
FAAFVEKCKCKADDKETCFAEEGKLVAA SQAALGL GSAAQAAQQAQAAQ  
QGSARDGDHCLPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI GA  
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVS  
LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:242),

[0735]

[0736] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagtgaaggttgctcatcgatttaagatttgg  
gagaagaaaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatctt  
cagcagtgctccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactga  
atttgcaaaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaat  
cacttcataccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgt

[0737]

gaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaaacaagaacctgagag  
aaatgaatgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgat  
tggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaa  
gagacatttttgaaaaaatacttatatgaaatggccagaagacatcotta  
cttttatgccccggaactccttttcttcttgctaaaaggtataaaagctgctt  
ttacagaatgttgccaagctgctgataaaagctgcctgctgttgccaaag  
ctcgatgaacttcgggatgaagggaaggttcgtctgccaaacagagact  
caagtgtgccagtcotccaaaaatttgagaaagagcttccaagcatggg  
cagtagctcgctgagccagagatttcccaagctgagtttgagaaagt  
tccaaagttagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatgg  
agatctgcttgaatgtgctgatgacaggcgagccttgccaagtatatct  
gtgaaaatcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaa  
cctctgttgaaaaaatcccactgcattgcccgaagtggaaaaatgatgat  
gctgctgacttgcccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatg  
tttgcaaaaactatgctgaggcaaaaggatgtcttcctgggcatgttttg  
tatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtgctgctgctgag  
acttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcag  
atcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaattaaacctcttggtg  
gaagagcctcagaatttaatacaaacaaaattgtgagctttttgagcagct  
tggagagtagcaaaatccagaatgcgctattagttcgtttacaccaagaag  
taccccaagtgtcaactccaactctgtagaggtctcaagaaacctagga  
aaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctg  
tgcaagaagactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgtgcattg  
agaaaaagccagtaagtacagaggtcaccaaatgctgcacagaatccttg  
gtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgt  
tcccaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgca  
cactttctgagaaggagagacaaatcaagaacaaactgcacttggtgag  
ctcgtagaacacaaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttat  
ggatgatttgcagcttttgtagagaagtgtgcaggctgacgataaagg  
agacctgctttgccgaggagggtaaaaaactgttgccggcagtcaggcc  
gccttaggcttaggatccgcgctcaggtgcacagcaagcagccaagc  
agctcagcagggaagcgcgcgagcagcagcagcagcagcagcagcagc  
ggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgctcgctggaagacctgggc  
tgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcat  
cggcgcgtgcccagcaggttccggcggaacatgcacgcgcagatca  
agacgcagctgcaccgctgaagcccagacaggtgccagcgcctgctgc  
gtgcccgcagctacaaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgg

[0738]

gggtgcgctccagacctatgatgacttggtagccaaagactgccactgca  
ta (서열 번호:241).

[0739]

[0740] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 242의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0741] II.H.Fc  $\gamma$ R 결합에 대한 친화성에 초점을 맞춘 돌연변이를 지닌 작제물

[0742] 특정의 하전된 쌍(delHinge) 다량체는 특히 Fc  $\gamma$ RI 및 Fc  $\gamma$ RIII에 대한 Fc  $\gamma$  수용체(Fc  $\gamma$ R) 결합을 나타낸 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 실시예 7 참고. 일부 경우에, Fc  $\gamma$ R 결합 친화성은 힌지 영역을 포함하는 다량체에서

관찰된 것과 비교가능하였다. 이는, Fc $\gamma$  수용체가 힌지 영역과 상호작용하며 이들 다량체는 위에서 기술한 바와 같이 delHinge이어서, 힌지 영역의 모두 또는 일부를 결여하므로 예측하지 못한 것이었다. Fc $\gamma$ R에 대한 결합에 관여하는 Fc 잔기의 돌연변이 분석은, 주요 상호작용 부위가 힌지 영역과 CH2 도메인에서 국제화됨을 제시한다(참고: Tamm A, 1997, *Int. Rev. Immunol.* 16:57-85). 또한, Radaev S, et al., *J. Biol. Chem.* 276:16469-16477; Sonderrmann, P, et al., 2000, *Nature* 406:267-273) 참고.

[0743] 인간에서 천연 킬러(NK) 세포에 의해 주로 매개된 면역 반응인, 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC)은 인간에서 Fc $\gamma$ R, 특히 Fc $\gamma$ RIIIA와 항체의 Fc 도메인 또는 Fc-함유 단백질의 상호작용에 의존한다. ADCC, NK 세포의 표면에서 Fc $\gamma$ RIII에 대한 Fc 결합은 페르포린 및 그란자임을 방출하는 NK 세포를 활성화시킨다.

[0744] 따라서, 작제물과 Fc $\gamma$ R의 상호작용을 조절하는 추가의 변형을 갖는 작제물이 제공된다. 하나의 일련의 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이 (N297G)는 위에서 기술한 다양한 Fc 도메인을 포함하는, 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에 도입된다. N297G 돌연변이는 CH2 도메인에서 보존된 N-글리코실화를 제거한다.

[0745] 다른 일련의 구현예에서, 추가의 N-말단 아미노산 잔기는, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인으로부터 제거된다. 예를 들면, 하기 아미노산 서열:

```
GGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:303)
```

[0746]

[0747] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인의 G236에 아미노산 잔기 N-말단의 결실에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다. 하기 아미노산 서열:

```
GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (서열 번호:304)
```

[0748]

[0749] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인으로부터 G237에 대한 아미노산 잔기 N-말단의 결실에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다. 하기 아미노산 서열:

```
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:305)
```

[0750]

[0751] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인의 P238에 대해 아미노산 잔기 N-말단의 제거에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다.

[0752] 하나의 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨).

[0753] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" 도메인으로 언급됨).

[0754] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(S354C)" 도메인으로 언급됨).

[0755] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(L351C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)" 도메인으로 언급됨).

- [0756] 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이(A287C)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이(A287C)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)" 도메인으로 언급됨).
- [0757] 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L306C)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L306C)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0758] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(-)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(+)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨).
- [0759] 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(-)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)(S354C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(+)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0760] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(-)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(+)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(L306C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨).
- [0761] 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(-)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)(S354C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(+)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0762] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)" 도메인으로 언급됨).
- [0763] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0764] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0765] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "CpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0766] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0767] 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이(A287C)가 도입된 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L306C)가 도입된 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0768] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" 도메인으로 언급됨).

- [0769] 다른 구현예에서, 2개의 글리신이 N-말단에 첨가된 Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 2개의 글리신이 N-말단에 첨가된 Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0770] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 GG-Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0771] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 GG-Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(+)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "GG-Dh2CpmFc(-)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0772] 다른 구현예에서, 글리신이 N-말단에 첨가된 Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh3CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 글리신이 N-말단에 첨가된 Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh3CpmFc(+)" 도메인으로 언급됨).
- [0773] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 Dh3CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh3CpmFc(-)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 Dh3CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh3CpmFc(+)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0774] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 DhMonoFc 도메인에 도입된다(본원에서 "DhMonoFc(N297G)"로 언급됨).
- [0775] *II.H.1 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)*
- [0776] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0777] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하며, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.
- [0778] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:
- [0779] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLSKDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:287),
- [0780]
- [0781] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSSEFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:132),
- [0782]
- [0783] 및
- [0784] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0785] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSSEFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSR  
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:134),
- [0786]

[0787] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggacgcagtcagttctctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtagcg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
```

[0788]

```
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgct
gctggactccgacggctcctctctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcattgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggccccggcgtgtgtgcgctgtgcacacggtcc
gcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccagattgggtgctgtgccacgg
gaggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctgcccagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagcagagcctgcaccgcctgaagccc
acacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacacggggtgtcgtccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:133).
```

[0789]

[0790] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNARTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:131),
```

[0791]

[0792] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggacgcagtcagttctctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtagcg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgct
gctgaagtccgacggtcctctctctctatagcaagctcacctggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcattgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtaa
atga (서열 번호:135).
```

[0793]

[0794] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 134의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 131의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0795]  $II.H.2 \text{ DhCpmFc}(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)$

[0796] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0797] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0798] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0799] (a) 서열 번호: 287의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0800] (b) 서열 번호: 132의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0801] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.



[0802] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRHEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCFGLPGRCCRLHTVRASLEDLGWADVWL  
SPREVQVMTICIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:137),

[0803]

[0804] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggacgcgtcagtccttctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactgggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggagagcagtacgg

[0805]

gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatccagcgacatgcgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc  
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggtgtgctgacctgtgc  
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctggctggcgattgggtgtgtg  
tcgccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgcgcgctgccgagcca  
gttccggcgccgaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
tgaagccccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat  
cccatgggtgctcatcctcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacct  
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:136).

[0806]

[0807] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 131의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 135의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0808] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 137의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 131의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0809]  $II.H.3 \text{ DhCpmFc}(-)(N297G)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)$

[0810] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0811] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0812] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0813] (a) 서열 번호: 287의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0814] (b) 서열 번호: 132의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0815] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및

[0816] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.



[0817] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG GGGGARDGHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWA  
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP  
ASYNFMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:139),

[0818]

[0819] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcgggggacgctcagctcttctcttccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggagagcagtcagg  
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgccaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccacaaagccctcccagcc  
cccacgcagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccaca  
ggtgtacacccctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctgggtcaaggcttctatccacgcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggtgtt  
gctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggtggcc  
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgc

[0820]

gtgcccagcgcagttccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacga  
gcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgtgcgtgccc  
gccagctacaatccatggtgctcatcctcaaaagaccgacacggggtgtc  
gctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata  
(서열 번호:138).

[0821]

[0822] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 131의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 135의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0823] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 139의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 131의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0824] *II.H.4 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[0825] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[0826] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0827] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0828] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:288),

[0829]

[0830] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이종이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:141),

[0831] 및

[0833] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.

[0834] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR  
EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:143),

[0835] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggacgctcagtcctctctctccccccaaacc  
caaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagcgcgaggagcagtcacgg  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcccaaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtgcacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggcacaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatggcgagccggagaaactacgacaccacgcctcccg  
gctggactccgacggctccttctctctctatagcgacctcacgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcattgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagacctctccctgtctccgggtgg  
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttctgctgccgtctgcacacggtcc  
gcgcgtcgctggaagacctgggtgggcccgaattgggtgctgtcgccacgg  
gaggtgcaagtgaacctgtgcattcgccgctgcccgaagccagttccgggc  
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg

[0837] acacggtgccagcgccctgctgcgtgccccgccagtacaaatcccatggtg  
ctcattcaaaagaccgacacccgggtgtcgctccagacctatgatgactt  
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:142).

[0838]

[0839] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:140),

[0840]

[0841] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttgggtggaccatccgtgttctcttctccaaagcc  
gaaggacacctgatgatctcaagaactccggaagtgaacttgctcgctcg  
tgagcgtgtcacatgaggtatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac  
ggagtggaaatgcataacgccaaagacaaacccccggaagaacagtacgg  
gagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc  
ttaatgggaaggaatacaagtgttaaggtgtccaacaaggccctccccgct  
cccatcgaaaagaccatctcaaggcaaaaggggcaaccaagggaacctca  
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacttgtctcgtagaggcttctatcccagcgatattgctgtggaa  
tgggagtgcaaatggccagcccgagaataactacaaaactacccacccgt  
gctgaaatctgatgggtccttctctcttactccaagctgacccgtggaca  
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag  
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa  
a (서열 번호:144).

[0843] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 143의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 140의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0844] *II.H.5 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[0845] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클럼프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[0846] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0847] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0848] (a) 서열 번호: 288의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0849] (b) 서열 번호: 141의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인, 및

[0850] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0851] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQGPENNYDTTPVLDSDGSEFFLYSDDLTVDSRWQQGNVFSQSVNHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:146),

[0852]

[0853] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcgtgggggacgcgtcagtccttctcctccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtcagg  
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtagcaagtgcaaggtctccaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtgcacccctgcccccatccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctc  
tgggagagcaatgggcagccggagagaactacgacacccagcctccct

[0854]

gctggactccgacggctcctctctcctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcctcctcctcctcctcctc  
gctctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctcctcctcctcctc  
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcgttgcgtccgtctgc  
acacggtccgcgctcgtcgtgaagacctggcgtggcgagtggtgctg  
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcacgcgcgtgcccagacca  
gttcgggcccgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc  
tgaagcccgacacggtgccagcgcctcgtgcgtgcccgcagctacaat  
cccattggtgctcattcaaaagaccgacacccggggtgctcgtccagacct  
tgatgacttgtagcgaagactgcaactgcata (서열 번호:146).

[0855]

[0856] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 140의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 144의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0857] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 146의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 140의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0858] *II.H.6 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)*

[0859] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) 도메인의 C-말단에 직접 연결되는, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1

폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C351과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C351 사이에 연결되도록 한다.

[0860] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0861] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0862] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0863]

WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:289),

[0864]

[0865] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:148),

[0866]

[0867] 및

[0868] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0869] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:150),

[0870]

[0871] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcgcgaactgctgaggcgcccgagcgtgtttctgtttccgcgaaacc  
gaaagataccctgatgattagccgcaccccgaaagtgcctgctggtgg  
tggtatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat  
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaaccaaccgcgcgaagaacagtatgg  
cagcacctatgcgctggtgagcgtgctgacccgtgctgcatcaggattggc  
tgaaacggcaagaataataatgcaaagtgcgaacaaagcgtgccggcg  
ccgattgaaaaaacattagcaaaagcgaaggccagccgcgcgaaccgca  
ggtgtatacctgccgcgcgagccgcaaaagaatgacaaaaaccaggtga  
gcctgacctgcctggtgaaaggctttatccgagcgatattgcggtggaa  
tgggaaaagcaacggccagccggaacaactataaaaccaccccgccggt  
gctgaaaagcgatggcagctttttctgtatagcaaaactgaccgtggata  
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaa

[0872]

gcgctgcataaccattataccagaaaaagcctgagcctgagccggggcgc  
gcgcaacggcgatcattgccgctgggccccggcgctgctgccgcctgc  
ataccgtgcgcgcgagcctggaagatctgggctggcgagattgggtgctg  
agcccgcgcggaagtgcaggtgacatgtgctattggcgcgctgccgagcca  
gtttcgcgcggaacatgatgcgcagattaaaaccagcctgcatcgcc  
tgaaaccggataccgtgccggcgccgctgctgctgcccggcgagctataac  
ccgatggtgctgattcagaaaaaccgataccggcgtgagcctgcagacctta  
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcaatt (서열 번호:149),

[0873]

[0874] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:147),

[0875]

[0876] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcgtgggggaccgtcagttctctcttcccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagcg  
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtctctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc  
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacctgtccccatccggaggagatgaccaagaaccaggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgaggagagcaatgggcagccggagaaacacacgacaccacgctcccg  
gctggactccgacggtcctctctctctctatagcgacctcacgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtctctctctgctcgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaa  
a (서열 번호:151).

[0877]

[0878] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 150의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 147의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0879] *II.H.7 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)*

[0880] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합에 의해 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드쇄의 C351과 제2 폴리펩타이드쇄의 C351 사이에 연결되도록 한다.

[0881] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0882] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0883] (a) 서열 번호: 289의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0884] (b) 서열 번호: 148의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0885] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0886] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGRCRRLHTRVSLDGLWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:153),

[0887]

[0888] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcgggaactgctgggcggcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc  
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgaacctgcgtggtgg  
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatggtgat  
ggcgtgggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtatgg  
cagcacctatcgctggtgagcgtgctgacctgctgcatcaggattggc

[0889]

tgaacggcaagaataataatgcaagtgagcaacaagcgctgccggcg  
ccgattgaaaaaacattagcaagcgaaaggccagcgcgcaaccgca  
ggtgtatacctgcccgccgagcgcaagaataatgacaaaaaccagtg  
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa  
tgggaaagcaacggccagcgcaaaacaactataaaaccaccccgcggt  
gctgaaaagcgatggcgagctttttctgtatagcaaaactgacgtggata  
aaagccgctggcagcagggaacgtgttagctgcagcgtgatgcatgaa  
gcgctgcataaccattataaccagaaaagcctgagcctgagccggcg  
gcgagatggcgatcattgcccgctgggcccggcgctgctgccgctgc  
ataccgtgcgcgagcctggaagatctgggctggcggtggtgctg  
agcccgcgcaagtgaggtgacatgtgcattggcgctgcccagacca  
gttctgcgcggaacatgcatgagcagattaaaaccagcctgcatcgcc  
tgaacccgataccgtgccggcgccgtgctgctgcccggcgagctataac  
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgctgagcctgcagaccta  
tgatgatctgctggcgaagattgccattgcatt (서열 번호:152).

[0890]

[0891]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 151의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0892]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 153의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 147의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0893]

*II.H.8 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[0894]

본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0895]

특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0896]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0897]

(a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLSKDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:290).

[0898]

[0899]

(b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:268).

[0900]

[0901]

및

[0902]

(c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0903]

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR  
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:269).

[0904]



[0905] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctcttcccc  
caaaacccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtg  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggagagc  
agtagggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtacacctgcccccatccgggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaggcttctatcccagcgacatcgc
```

[0906]

```
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgc  
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctc  
cggtggagaccactgtccgctcgggccccggcgttgctgcctgtgcac  
acggctcgcgcgtcgtggaagacctgggtcggccgattgggtgctgtc  
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgcgtgcccgagccagt  
tccggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctg  
aagcccgacacaggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcc  
catgggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgctcgtccagacctatg  
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:270).
```

[0907]

[0908] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
APELLGGPSVFLFPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGYSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:267).
```

[0909]

[0910] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctcttcccc  
caaaacccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtg  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggagagc  
agtagggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtacacctgcccccatccggagagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaggcttctatcccagcgacatcgc  
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgc  
ctcccgtgctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctc  
cgggtaaaa (서열 번호:271).
```

[0911]

[0912] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 269의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 267의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0913] *II.H.9 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[0914] 본 개시사항에서 명칭 "*DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)*"는 (i) 이의 N-말단이 *DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)* 도메인의 C-말단에 직접 연결된 *GDF15(N3D)* 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) *DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)* 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0915] 특정의 구현예에서, 2개의 *DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)* 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 *GDF15* 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0916] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0917] (a) 서열 번호: 290의 서열을 포함하는 2개의 *DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)* 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0918] (b) 서열 번호: 268의 서열을 포함하는 2개의 *DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)* 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

- [0919] 및
- [0920] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.
- [0921] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDITGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:272),
- [0922]
- [0923] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- gcacctgaactcctcctggggggaccgtcagctcttctctctccccc  
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctcgaggtcacatgc
- [0924]
- gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtg  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggaggagc  
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctccaaacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcgaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggtctctatcccagcgacatgc  
cgtggagtgggagagcaatgggcagcgggagaacaactacgacaccacgc  
ctcccgtgctggactccgacgggtcctctctctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgat  
gcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctc  
cgggtgcgcgcgacgagaccactgtccgctcgggcccggcggtgctgc  
cgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctggccgattg  
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtaccatgtgatcggcgctgcc  
cgagccagtctccgggcggaacatgcacgcgagatcaagacgagcctg  
caccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcag  
ctacaatcccatggtgctcattoaaaagaccgacacggggtgctgctcc  
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:273).
- [0925]
- [0926] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하고, 서열 번호: 271의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0927] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 272의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 267의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [0928] *II.H. 10 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*
- [0929] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다.
- [0930] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이종이량체의 이종이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.
- [0931] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:
- [0932] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이종이량체):
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:291),
- [0933]

[0934] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) 도메인 (하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:275),

[0935]

[0936] 및

[0937] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0938] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCFLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR  
EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKFDTPVAPCCVPASYNPMV  
LIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:276),

[0939]

[0940] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttcccc  
caaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggta

[0941]

cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgggagggagc  
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtgcacctgcccccatccgggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctggtaaggcttctatccagcgcacatgc  
cgtggagtggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgc  
ctcccgctgctggactccgacggtcctctctctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccggcgctgtgctgcgctctgcac  
acggctccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgc  
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagaccagt  
tccgggcggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctg  
aagcccgcacgggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcc  
catggtgctcattcaaaagaccgacacccggggtgctcgtccagacctatg  
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:277).

[0942]

[0943] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCKREMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTPVVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:274),

[0944]

[0945] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttcccc  
caaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggta  
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgggagggagc  
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtgctccaccag  
gactggcttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccct  
ccccgtccccatcgaaaagacctctcaaggcaaaagggcacaaccaagg  
aacctcaagtgtacacctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacttgtctogtgaagggtctctatccagcgatattgc  
tgtggaatgggagtc aaatggccagcccgagaataactacaaaactacc

[0946]

cacccgctgctgaaatctgatgggtcctctctcttactccaagctgacc  
gtggacaagagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgat  
gcatgaggctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctc  
cggtgtaa (서열 번호:278).

[0947]

[0948] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 276의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 274의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0949] *II.H. 11 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*

[0950] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0951] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0952] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0953] (a) 서열 번호: 291의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0954] (b) 서열 번호: 275의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0955] 및

[0956] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0957] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

[0958] APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCP LGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL

[0959] SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:279),

[0960] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctgggggacgcgtcagttctctcttccccc  
caaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgc  
gtggtgtgtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggta  
cgtggacgcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggagagc  
agtacgcgcagcacgtaccgtgtgtgctcagcgtctgcacgcctcctgaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgtgcacccctgcccccctccgggagagatgaccaagaac  
caggtcagccctgacctgcctgtgcaaaagcttctatccagcgacatcgc  
cgtggagtggtggagagcaatgggcagccggagagaacaacacgacacgc  
ctcccgctgctggactccgagggctccttctctctctatagcagctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgagggctctgcacaacctacacgcagagaagacctctccctgtctc  
cggtgtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggtgtgc  
cgtctgcacacggtccgcgcgtcgttggaagacctgggctgggcccattg  
ggtgctgtgcgcacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgcgtgcc  
cgagccagttccggggcgcaaatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgcctgtcgtgcccgcag  
ctacaatcccatggtgtctattcaaaagaccgacacccgggtgtcgtcc  
agacctgatgacttgttagccaaagactgcactgcata (서열 번호:280).

[0961]

[0962] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 278의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0963] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 279의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 274의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0964] *II.H. 12 Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)*

[0965] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-

말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0966] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0967] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0968] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:292),

[0969]

[0970] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:155),

[0971]

[0972] 및

[0973] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0974] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
TVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:157),

[0975]

[0976] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtcctctctctcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctc  
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc

[0977]

aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtggtcag  
cgtcctcaccgtctctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaagccctccagcccccatcgagaaaaccatctcc  
aaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacccctgcccccatc  
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag  
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg  
gagaacaactacgacaccacgcctccgtgctggactccgacggtcctt  
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgatgaggtctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgg  
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctatgtc  
atcggcgcgtgcccagccagttccggcgccgaacatgcacgcgcagat  
caagacgagcctgcaccgctgaagcccgacacggtgccagcgcctgct  
gcgtgccccgagctacaatcccatggtgctcatcaaaagaccgacacc  
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg  
cata (서열 번호:156).

[0978]

[0979] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYT  
QKSLSLSPGK (서열 번호:154),

[0980]

[0981] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagttctctctctccccccaaacccaaggacacctcatgatctc  
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgcc  
aagacaaagcccgaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcag  
cgtctcacgcgtcctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaccatctcc  
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatc  
ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag  
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggcgagccg  
gagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctgaagtcgacggctcctt

[0982]

cttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctcogtgcgtgatgaatgaggtctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga (서열 번호:158)

[0983]

[0984] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 157의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 154의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0985] *II.H. 13 Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)*

[0986] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합에 의해 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)-도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0987] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0988] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0989] (a) 서열 번호: 292의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)-도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0990] (b) 서열 번호: 155의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)-도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0991] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0992] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYT  
QKSLSLSPGARDGDHCLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK  
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:160),

[0993]



[0994] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtcctctcttcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctc
ccggacccttgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagcgcgggagggagcagtaacaacagcagctaccgtgtgtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccacaaagccctcccagcccccacgagaaaacctatcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacccctgccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgtggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacacccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgagcagagaccactgtcc
gctcgggccccggcggtgtgtgcctctgcacacggctccgcgctcgtgg
aagacctgggctggcgattgggtgtgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgccgagcagttccgggcgcaaatgca
cgcgcagatcaagcagcgcctgcaccgcctgaagcccagacggtgccag
cgccctgtcgcgtgcccgcagctacaatcccattgctcattcaaaag
accgacacgggggtgtcgtccagacctatgatgaattgttagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:159).
```

[0995]

[0996] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 154의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 158의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0997] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 160의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 154의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0998] *II.H. 14 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[0999] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스템인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1000] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1001] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1002] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:293),
```

[1003]

[1004] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:162),
```

[1005]

[1006] 및

[1007] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1008] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHT  
QKSLSLSPGGDHCPGPRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTC  
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:164).

[1009]

[1010] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctc  
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagtccaactggtacgtggagcgcgtggaggtgcataatgcc  
aagacaaagccgaggagcagtcacacagcagtcacgtggtcag  
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
gcaagggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacatctcc  
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgacccctgcccccatc  
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaa  
gcttctatcccagcgacatcgccgtgagtgaggagcaatgggcagccg  
gagaacaactacgaaccacgcctcccgctgctggaactccgacggtcctt  
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
cgggcgttgctgcgcgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg  
gctgggcccgaattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgc  
atcggcgcgtgcccagccagttccggcgccaaacatgcacgcgcagat  
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgct  
gcgtgccccgcagctacaatcccaggtgctcattcaaaagaccgacacc  
ggggtgctgcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg  
cata (서열 번호:163).

[1011]

[1012] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHT  
QKSLSLSPGK (서열 번호:161).

[1013]

[1014] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccatccgtgttccgttttctccaaagccgaaggacacccctgatgatctc  
aagaactccggaagtgaactgcgtcgctggtgacgtgtcacatgaggatc  
cagaggtcaagtccaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc  
aagaccaaaccgccgaagaacagtacaatagcacctaccgctggtgag  
cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaattgggaaggaatacaagt  
gtaaggtgtccaacaaggccctcccgcctcccatcgaaaagacctctca  
aaggcaaaaggggcaaccaagggaacctcaagtgtacacctgcctccgtg

[1015]

caggaaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacttgctcogtgaagg  
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcaaaatggccagccc  
gagaataactacaaaactaccccaccgctgctgaaatctgatgggtcctt  
cttcctttactccaaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca  
atgtcttttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact  
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (서열 번호:165).

[1016]

[1017] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 164의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠, 및 서열 번호: 161의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1018] *II.H. 15 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[1019] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1020] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하

고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1021] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1022] (a) 서열 번호: 293의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1023] (b) 서열 번호: 162의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1024] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1025] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPFVLDSGDSFFLYSGLTVDKSRWQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPGPRCRLHTVRALEDLGWADWVLSPREVQV
```

[1026]

```
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:167),
```

[1027]

[1028] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtcctctctctcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggagggagcagtagaacagcagctaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctcccaacaaagccctccagcccccatcgagaaacccatctcc
aaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtcacccctgccccatc
ccgggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatccagcgacatgcctggtgaggtgggagagcaatggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcagtagggtctgcacaaccactacag
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gtcggggcccggtgtgctgctgctgcacacggtccgcgcgtgctgg
aagacctgggtggccgattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggtggtgcccagcagttccggggcggaacatgca
cgcgagatcaagacgagcctgcacgcctgaagccgacacggtgcccag
cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag
accgacaccgggtgtgctgctccagacctatgatgactgttagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:166).
```

[1029]

[1030] 바람직한 구현예에서, 제2 단량체는 서열 번호: 161의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 165의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1031] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 167의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 161의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1032] *II.H. 16 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):CpmFc(+)(N297G)*

[1033] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1034] 특정의 구현예에서, 2개의 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1035] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1036] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:294),

[1037]

[1038] (b) 하기 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ  
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:169),

[1039]

[1040] 및

[1041] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1042] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ  
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG GDHCPGLGPRCCRLHTRASLE  
DLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVA  
PCCVPASYNFMVLIQKTDTGVSILQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:171),

[1043]

[1044] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gacaaaactcacacatgccccaccgtgccacgacacctgaactcc  
tggggggaccgtcagtcctctctctccccccaaaacccaaggacacctc  
atgatctcccggaaccttgaggtcacatgcgtggtggtagctgagcca  
cgaagaccttgaggtcaagttcaactgtagctggacgagcggtgaggtgc  
ataatgccaaagacaaagccgagggagagcagtagcgacgacgtagcgt  
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggcaagga  
gtacaagtgcgaaggtctccaacaaagccctcccgcccccatcgagaaaa  
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacaggtgtacacctg  
ccccctcccgaggagagatgacaaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
ggtcaaaaggctctctatcccgagcagatcgccgtggagtgaggagcaatg  
ggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggactccgac  
ggctcctctctctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca  
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaac  
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccg  
ctcgggccccggcggttgctgcgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgga  
agacctgggctgggcccagattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga  
ccatgtgcatcggcgctgccccgagccagttccgggcccgaacatgcac  
gcgcagatcaagacgagcctgcacccgctgaagcccagacacggtgccagc  
gcctgctcgctgccccccagctacaatcccatgggtgctcattcaaaaga  
ccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagac  
tgccactgcata (서열 번호:170).

[1045]

[1046] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE  
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL  
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:168),

[1047]

[1048] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc
tggggggacgcgtcagttctctcttcccccaaaccaaggacacctc
atgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggagtgagcca
cgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtcggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtctcaccgtctcgcaccaggactggctgaatggcaagga
```

[1049]

```
gtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaaggcgagcccgagaccacaggtgtacacctg
cccccatccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatg
ggcagccggagaacaactacaagaccacgctccctgctgaagtcogac
ggctcctctctctctatagcaagctcacctgggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctcctgtagtgagcgtctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctcctcgtctcgggtaaa (서열 번호:172).
```

[1050]

[1051] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 171의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1052] *II.H. 17 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G)*

[1053] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1054] 특정의 구현예에서, 2개의 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1055] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1056] (a) 서열 번호: 294의 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1057] (b) 서열 번호: 169의 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1058] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1059] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGLGPGRCCLHTVRA
```

[1060]

```
SLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDT
VPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:174).
```

[1061]

[1062] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc
tggtggggaccgtcagttcttcttcccccaaacccaaggacacctc
atgatctcccgaccctcaggtcacatgcgtgggtggagcgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtcagcgacgacgtaccgt
gtggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgcaggtctccaacaagccctccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaaccaggtgtacacctg
ccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatg
ggcagccggagaaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggactccgac
ggctccttcttctctatagcgacctaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaaacgtcttctcatgctccgtgatgaggtctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcagggagac
cactgtccgctcgggccccggcggttctgctgcctctgcacacgggtccgcgc
gtcgtggaagacctgggctggcgattgggtgctgtgccacgggagg
tgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagcagcttccggcgga
aacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacac
gggtccagcgcctgctgctgctgcgcagctacaatcccatggtgctca
ttcaaaagaccgacacggggtgctgctccagacctatgatgacttgta
gccaagactgccactgcata (서열 번호:173).
```

[1063]

[1064] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 168의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 172의 서열을 포함하는 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1065] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 174의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1066] *II.H. 18 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)*

[1067] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1068] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1069] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1070] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:295),
```

[1071]

[1072] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:176),
```

[1073]

[1074] 및

[1075] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.



[1076] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSDGSFPLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGGDHCPGPRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTC  
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:178).

[1077]

[1078] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

cgcgcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
ccggaccctcgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
aagacaaaagccgaggagcagtagcgggagcagtagcaggtggtcag  
cgtcctcaccgtcctgcaccagcagtggtgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaacctctcc  
aaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc  
ccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag  
gcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccg  
gagaacaactacgacaccacgcctccgtgctggactccgacggctcctt  
cttctctatagcagcctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgg  
gctgggcccgttggtgctgtcgcacgggaggtgcaagtgaacctgtgc  
atcgggcgctgcccagcaggttccggggcgcaaacatgcacgcgcagat  
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgct  
gcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcatccaagaccgacacc  
ggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg  
cata (서열 번호:177).

[1079]

[1080] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPPVLDSDGSFPLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK (서열 번호:175).

[1081]

[1082] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

cgcgcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
ccggaccctcgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
aagacaaaagccgaggagcagtagcgggagcagtagcaggtggtcag  
cgtcctcaccgtcctgcaccagcagtggtgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaacctctcc  
aaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc

[1083]

ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag  
gcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccg  
gagaacaactacaagaccacgcctccctgctgaagtccgacggctcctt  
cttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga (서열 번호:179).

[1084]

[1085] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 178의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1086]  $II.H.19\ Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)$

[1087] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1088] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는쇄간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1089] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1090] (a) 서열 번호: 295의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1091] (b) 서열 번호: 176의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1092] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1093] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGYSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:181),
```

[1094]

[1095] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagttcttctcttccccccaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggaccctcgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtgagcggcggtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggagggagcagtagcgggagcagtagcgtggtcag
cgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaaacaaagccctcccgacccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggagggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccgacacatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgctggtgactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctoaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgagcgagaccactgtcc
getcgggcccggcggttgctgctgtgcacacggctccgcgctcgtggtg
aagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaacatgca
cgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccag
cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag
accgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:180).
```

[1096]

[1097] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 179의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1098] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 181의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1099] *II.H.20 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[1100] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 폴리펩타이드의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1101] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결되는 사랑체가 제공된다.

[1102] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1103] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:296),

[1104]

[1105] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:183),

[1106]

[1107] 및

[1108] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한 다.

[1109] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGSDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
GVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:185),

[1110]

[1111] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
ccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  
aagacaaaagccgaggaggagcagtcacggcagcacgtaccgtgtggtcag  
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacctctcc  
aaagccaaagggcagccccgagaaaccacaggtgtgacccctgcccccatc  
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaa  
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg  
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt  
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc  
cgggcgtgtgtgcctgtgcacacgggtccgcgctcgtcggaaacacctgg  
gctgggcccattgggtgtgtgcgccacgggaggtgcaagtgacctatgtgc  
atcggcgcgtgcccagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat  
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgct  
gcgtgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaagaccgacacc  
gggggtgctgcctccagacctatgatgacttggttagccaaagactgccactg  
cata (서열 번호:184).

[1112]

[1113] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK (서열 번호:182),

[1114]

[1115] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccatccgtgttctctgttttctccaaagccgaaggacaccctgatgatctc  
aagaactccggaagtgacttgctgctgctggacgtgtcacatgaggatc  
cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc  
aagaccaaaccocgcgaagaacagtacgggagcacctaccgcgtggtgag  
cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaagggaataacaagt  
gtaaggtgtccaacaaggccctccccgtccccatcgaaaagaccatctca  
aaggcaaaggggcaaccaagggaacctcaagtgtacacctgcctccgtg

[1116]

caggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacttgctcgtgaagg  
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcgaatggccagccc  
gagaataactacaaaactacccaccctgctgaaatctgatgggtcctt  
cttcctttactccaagctgacccgtggacaagagccgctggcaacaaggca  
atgtcttttagctgctcagtgatgcatgaggtctccataatactactact  
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (서열 번호:186).

[1117]

[1118]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 185의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1119]

*II.H.21 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[1120]

본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드의 C349와 제2 폴리펩타이드의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1121]

특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1122]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1123]

(a) 서열 번호: 296의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1124]

(b) 서열 번호: 183의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1125]

(c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1126]

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPFSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT

[1127]

QKSLSLSPGARDGDHCFGLGPRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK  
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:188),

[1128]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc  
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggaggagcagccacgaagacc  
ctgaggtcaagttcaactggtagctggagcggtggaggtgcataatgcc  
aagacaaaagcccgaggagcagtagcggagcacgtaccgtgtggtcag  
cgtcctcacgctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt  
gcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
aaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgcccccatc  
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaag  
gcttctatcccagcgacatgcctggagtgaggaggaatggcgagccg  
gagaacaactacgacaccacgctcccgctgctggactccgacggctcctt  
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg  
cagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc  
gctcgggccccggcgttgcctgcctgcacacggtccgcgcgtcgcctgg  
aagacctgggctgggcccattgggtgctgcgccagggaggtgcaagtg  
accatgtgcatcgggcgtgcccagccagttccgggcccgaacatgca  
cgcgcatgcaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgacaggtgccag  
cgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag  
accgacacggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga  
ctgccactgcata (서열 번호:187).

[1130]

[1131]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 186의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1132] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 188의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1133] *II.H.22 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[1134] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 단량체의 C287와 제2 단량체의 C306 사이에 연결되도록 한다.

[1135] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1136] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,

[1137] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPV LKSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:297),

[1138]

[1139] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPV LKSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:192),

[1140]

[1141] 및

[1142] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1143] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYITLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPV LKSDGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYT  
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC

[1144]

IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
GVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:194),

[1145]

[1146] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagttctctcttcccccaaaacccaaggacacctca
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggtgaggtgca
taattgcaagacaaagccgaggagagcagtagcgagcagcagcagcag
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccagcagtggtgaatggcaaggag
tacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaac
catctccaaagccaaaggcagccccgagaaaccacaggtgtacacctgc
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctg
gtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggactccgacg
gctccttctctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc
tcgggccccggcgttgctgcccgtctgcacaggtccgcccgtcgtggaa
gacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagtgc
catgtgcatcgccgctgcccagcagttccgggaggcaaacatgcacg
cgcatatcaagcagcctgcacccgctgaagcccgacacggtgccagcg
ccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccattgctcattcaaaagac
cgacacggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagact
gccactgcata (서열 번호:193).
```

[1147]

[1148] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:191).
```

[1149]

[1150] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagttctctcttcccccaaaacccaaggacacctca
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
```

[1151]

```
taattgcaagacaaagccgaggagagcagtagcggcagcagcagcagcag
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccagcagtggtgaatggcaaggag
tacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaac
catctccaaagccaaaggcagccccgagaaaccacaggtgtacacctgc
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgacctg
gtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctgaagtccgacg
gctccttctctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:195).
```

[1152]

[1153] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 194의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1154] *II.H.23 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[1155] 본 개시사항에서 명칭 "*Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)*"는 (i) 이의 N-말단이 *Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)* 도메인의 C-말단에 직접 연결된, *GDF15(N3D)* 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) *Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)* 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C287과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C306 사이에 연결되도록 한다.

[1156] 특정의 구현예에서, 2개의 *Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)* 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 *GDF15* 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1157] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,

[1158] (a) 서열 번호: 297의 서열을 포함하는 2개의 *Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)* 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1159] (b) 서열 번호: 192의 서열을 포함하는 2개의 *Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)* 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및



[1160] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1161] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYT  
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVTRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
TMCIGACPSQSFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK  
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:197).

[1162]

[1163] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacccctca  
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac  
gaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtgacggcgtggaggtgca  
taattgcaagacaaagccgaggagagcagtcacggcagcagtcacgtg  
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
tacaagtgcaggtctccaacaaagccctccagcccccacgagaaaac  
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacccctgc  
ccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
gtcaaaggcttctatcccagcagacatgcctggagtgaggagcaatgg  
gcagccggagaaacactacgacaccacgcctcccgctgctgactccgacg  
gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagtgaggtctgcacaacca  
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagacc  
actgtccgctcgggcccggcggtgtctgcgctctgcacacggtccgcgcg  
tcgctggaagacctgggctgggctgattgggtgctgtgccacgggaggt  
gcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccgagccagttccgggcgga  
acatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacg  
gtgccagcgcctgctgcgtgccgcagctacaatcccatggtgctcat  
tcaaaagaccgacacccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgtag  
ccaaagactgccactgcata (서열 번호:196).

[1164]

[1165] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 191의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 195의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1166] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 197의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1167] *II.H.24 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*

[1168] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 폴리펩타이드 쇠의 C287과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C306의 사이에 및 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C349 사이에 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[1169] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결되는 사랑체가 제공된다.

[1170] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,

[1171] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:298).

[1172]

[1173] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPFVLDSGSEFFLYS DLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPG (서열 번호:199),

[1174]

[1175] 및

[1176] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1177] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPFVLDSGSEFFLYS DLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGDHCP L GPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC  
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:201),

[1178]

[1179] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagttcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctca  
tgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac  
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcggcagcagtagccgtg  
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
tacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaac  
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgacccctgc  
ccccatccccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
gtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
gcagccggagagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctgactccgacg  
gctccttcttctctatagcgacctcacgtggacaagagcaggtggcag  
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca  
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc  
tcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacggtcgcgcgctgcgtggaa  
gacctgggctgggcccattgggtgctgtgcaccacggaggtgcaagtgc  
catgtgcatcggcgctgcccgagccagttccggcgggcaaacatgcacg  
cgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgccagcg  
ccctgctgctgccccccagctacaatccatgggtgctcattcaaaagac  
cgacaccggggtgtgctccagacctatgatgacttgtagccaaagact  
gccactgcata (서열 번호:200).

[1180]

[1181] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

[1182]

KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTPPV LKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK (서열 번호:198),

[1183]

[1184] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagttcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctca  
tgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtgacgtgagccac  
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcggcagcagtagccgtg  
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag  
tacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaac  
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc  
ccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
gtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg  
gcagccggagagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctgaagtccgacg  
gctccttcttctctatagcaagctcacccgtggacaagagcaggtggcag  
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca  
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:202)

[1185]

[1186] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 201의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 198의 서열

을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1187] *II.H.25 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*

[1188] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단량체, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드쇄의 C287과 제2 폴리펩타이드쇄의 C306의 사이에 및 제1 폴리펩타이드쇄의 C349와 제2 폴리펩타이드쇄의 C349 사이에 연결되도록 한다.

[1189] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1190] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, (a) 서열 번호: 298의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1191] (b) 서열 번호: 199의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1192] (c) (서열 번호: 52)의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1193] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC  
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSLDITVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYT  
QKSLSLSPGARDGDHCPPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV  
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK  
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:204),

[1194] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacccctca  
tgatctcccgagccctgaggtcacatgcgtggtggagtgagccac  
gaagacccctgaggtcaagtcaactggtacgtggagcggcgtggaggtgca  
taattgcaagacaaaagccgaggagcagtcacggcagcagtcacgtg  
tggtcagcgtctgcaccgtctgcaccagactggctgaatggcaaggag  
tacaagtgcaggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaac  
catctccaaagccaaaggcagccccagaaacacaggtgtgcaccctgc  
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg  
gtcaaaggcttctatccagcagacatgcctggagtgaggagcaatgg  
gcagccggagaaactacgaacacacgcctccgtgctgactccgacg  
gctccttctctctatagcagcctcaccgtggacaagagcaggtggcag  
caggggaacgtctctctatgctcgtgatgcatgaggtctgcacaacca  
ctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcagcgagacc  
actgtccgctcgggcccggcggtgtgctgcctgtgcacacgggtccgcgcg  
tcgctggaagacctgggtgggcccattgggtgctgtgccacgggaggt  
gcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgccgagccagttccggcgccgcaa

[1196] acatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacg  
gtgccagcgcctgctgctgctgccgccagctacaatccatgggtgctcat  
tcaaaagaccgacacccgggtgctgctccagacctatgatgacttgttag  
ccaaagactgccactgcata (서열 번호:203).

[1197] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 198의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 202의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1198] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 204의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 198의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1200] *II.H.26 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)*

[1201] 본 개시사항에서 명칭 "GG- Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-)

도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1202] 특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사량체가 제공된다..

[1203] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[1204] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTFPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:299),
```

[1205]

[1206] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:206),
```

[1207]

[1208] 및

[1209] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1210] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:208),
```

[1211]

[1212] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggtggcccgtcagttcttctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtcacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtctctcaccgtcctgcaccaggaactggctgaatggc
aaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaacccatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaagcttctatcccagcacatcgccgtggagtgaggagag
caatggcgagccggagaacaactacgacaccagcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagacctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccggtgtgctgacctgtgcacacgggtccgcgctcg
ctggaagacctgggctggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgccccgagccagttccgggcggcaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgcctgctgctgccccgagctacaatcccattggtgctcattca
aaagaccgacacggggtgtgctccagacctatgatgactgtgttagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:207).
```

[1213]

[1214] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:243),

[1215]

[1216]

이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg  
ccactccggtggcccggtcagtccttctcttccccccaaacccaaggaca  
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg  
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagcgacggcggtgga  
ggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtagacacgacgt  
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccccatcga  
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
tgcttggtcaaaggtcttatccagcgacatcgccgtggagtgaggagag  
caatgggcagccggagagaactacgacaccacgctcccggtgctggact  
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggtctgca  
caaccactacacgcagaagagcctctcctctgctccgggtggagaccact  
gtccgctcgggccccggggttgcgtccgtctgcacacggtcgcgctcg  
ctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcaccagggaggtgca  
agtgacctatgcatcgccgctgcccagccagtccggcggaacaa  
tgacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgacacggtg  
ccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattca  
aaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagcca  
aagactgccactgcata (서열 번호:244).

[1217]

[1218]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[1219]

QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:205),

[1220]

[1221]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggtggcccggtcagtccttctcttccccccaaacccaaggaca  
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg  
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagcgacggcggtgga  
ggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtagacacgacgt  
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccccatcga  
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
ccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
tgcttggtcaaaggtcttatccagcgacatcgccgtggagtgaggagag  
caatgggcagccggagagaactacaagaccacgctcccggtgctgaagt  
ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagggctctgca  
caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호:209).

[1222]

[1223]

VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 아미노산 서열(1회 밑줄 친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:245),

[1224]

[1225] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggaatggagctgggtcttctcttcttctctcgtcagtaacgactgggtg  
ccactccgggtggcccgctcagttctctcttcccccaaacccaaggaca  
ccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtgggtggcgacgtg  
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagcggacggcgtgga  
ggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtacaacagcacgt  
accgtgtggtcagcgtctctcaccgtcctgcacaggactggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctccagcccccatcga  
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccacaggtgtaca  
ccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
```

[1226]

```
tgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagag  
caatgggcagccggagacaactacaagaccacgctcccgctgctgaagt  
ccgacggctccttctctctctatagaagctcacctgggacaagagcagg  
tggcagcaggggaaagcttctctatgctcgtgtagcatgaggctctgca  
caaccactacacgcagaagagcctctcctctgtctccgggtaaa (서열 번호:246).
```

[1227]

[1228] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 208의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1229]

*II.H.27 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)*

[1230]

본 개시사항에서 명칭 "GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-DhCpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-DhCpmFc(+)

도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1231]

특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)

이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리 펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1232]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1233]

(a) 서열 번호: 299의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+)

도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1234]

(b) 서열 번호: 206의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)

도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1235]

(c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1236]

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGARDGDHCPFGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV  
QVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLI  
QKTD TGVS LQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:211).
```

[1237]



[1238] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggtagggccgctcagttctctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctccccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgctctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaggcgagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaaggtctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagagaacaactacgacaccagcctcccgctgctggact
ccgacgggtcctctctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgca
caaccactacacgcagaagacgtctcctctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccggcggtgtgctgccgtctgcacacggtc
cgcgctcgctggaagacctgggtgggcccgttggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaacctgtgcatcggcgctgcccagcagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggt
gctcattcaaaagaccgacacccgggtgctgctccagacctatgatgact
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:210).
```

[1239]

[1240] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MEWSWVFLFSLVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCFPLGPRCCRLHTV
RASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP
DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:247).
```

[1241]

[1242] 이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggaatggagctgggtctttctcttcttctcgtcagtaacgactgggtg
ccactccggtggcccgctcagttctctcttcccccaaaacccaaggaca
```

[1243]

```
ccctcatgatctccccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgctctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaggcgagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaaggtctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagagaacaactacgacaccagcctcccgctgctggact
ccgacggctcctctctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgca
caaccactacacgcagaagacgtctcctctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccggcggtgtgctgccgtctgcacacggtc
cgcgctcgctggaagacctgggtgggcccgttggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaacctgtgcatcggcgctgcccagcagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccattggt
gctcattcaaaagaccgacacccgggtgctgctccagacctatgatgact
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:248).
```

[1244]

[1245] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 209의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1246] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 246의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1247] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 211의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1248] *II.H.28 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13): GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[1249] 본 개시사항에서 명칭 "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클랩프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1250] 특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사량체가 제공된다.

[1251] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[1252] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (하나의 각각의 이중이량체):

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLSKDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:300),
```

[1253]

[1254] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 쇠(하나의 각각의 이중이량체):

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSGLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:213),
```

[1255]

[1256] 및

[1257] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1258] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSGLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH
YTQKSLSLSPGGDHCPGPRCCRLHTRVRSLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:215),
```

[1259]

[1260] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggtagggccgctcagctcttctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgcgtggtagggagctg
agccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtgga
ggtagcataatgccaagacaagccgcgggaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtagacaagtcaaggtctccaacaagccctccagcccccatcga
gaaaaccatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggag
caatgggcagccggagagaacaactacgacaccagcctcccgctgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcacgtggacaagagcagg
tgggcagcagggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccggtgtgctgccgtctgcacacgtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggctggcgcatgtgggtgctgcgccacgggaggtgca
agtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggcggcaaca
tgacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattea
aaagaccgacacccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:214).
```

[1261]

[1262] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSGGSFFLYSDLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGLGPGRCRLHTVRAS  
LEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDVT  
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:249),

[1263]

[1264]

이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctctcttctctcgtcagtaacgactgggtg  
ccactccggtagcccgctcagttctctcttcccccaaaaccaaggaca  
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtaggtggacgtg  
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga

[1265]

ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt  
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
ccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
caatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact  
ccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgtga  
caaccactacacgcagaagacgtctccctgtctccgggtggagaccact  
gtccgctcgggcccgggcgttgctgcccgtctgcacacggtcgcgcgtcg  
ctggaagacctgggctgggctgattgggtgctgtgccacgggaggtgca  
agtgacctgtgcatcgccgcgtgcccagccagttccgggcggcaaca  
tgccacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg  
ccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattca  
aaagaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca  
aagactgccactgcata (서열 번호:250).

[1266]

[1267]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:212),

[1268]

[1269]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggtggcccgtagtcttctcttctcccccaaaaccaaggaca  
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtaggtggacgtg  
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt  
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga  
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
ccctgcccccatgcccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
caatgggcagccggagagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctgaagt

[1270]

ccgacggctccttctctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgtga  
caaccactacacgcagaagacgtctcctgtctccgggtaaa (서열 번호:216).

[1271]

[1272]

VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:251),

[1273]

[1274] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcgtcagtaacgactgggtg  
ccactccggtggcccgctcagttctctcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg  
 agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataaatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaaggcgcccgagaaaccacaggtgtaca  
 ccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggctagcctgacc  
 tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag  
 caatgggcagcgggagaacaactacaagcacgcctcccgctgctgaagt  
 ccgacggctccttctctctctatagcaagtcaccgtggacaagagcagg  
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggtctgtca  
 caaccactacacgcagaagagcctctcctctgtctcgggtaaa (서열 번호:252).

[1275]

[1276] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 215의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1277] *II.H.29 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[1278] 본 개시사항에서 명칭 "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1279] 특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1280] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1281] (a) 서열 번호: 300의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1282] (b) 서열 번호: 213의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1283] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1284] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
 ISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNH  
 YTKSLSLSPGARDGDHCPPLGPRCRLHTVRSLEDLGLWADWVLSPREV  
 QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLI  
 QKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:218).

[1285]

[1286] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gggtggcccgctcagttctctcttcccccaaaacccaaggaca  
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg  
 agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga  
 ggtgcataaatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt  
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcga  
 gaaaaccatctccaaagccaaaggcgagcccgagaaaccacaggtgtgca  
 ccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggctagcctgacc  
 tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag

[1287]

caatgggcagccggagaacaactacgacaccagcctcccgctgctggact  
ccgacggctccttctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgagctctgca  
caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcgacg  
gagaccactgtccgctcgggcccggcggtgtgctgccgtctgcacacggtc  
cgcgcgctcgctggaagacctgggctgggcccgtattgggtgctgtgccacg  
ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggg  
cggaacaatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
gacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggt  
gctcattcaaaagaccgacacggggtgctgctccagacctatgatgact  
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:217).

[1288]

[1289]

VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPFPVLDSGSFFLYSDLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGHCPLGPGRCRLHTV  
RASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHLKLP  
DTVPAPCCPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:253).

[1290]

[1291]

이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtcttctctctctctcagtaacgactgggtg  
ccactccggaggccgctcagttctctcttcccccaaaaccaaggaca  
ccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctgggtggcagctg  
agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtgga  
ggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtaaacagcacgt  
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcagctggctgaatggc  
aaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagccccatcga  
gaaaaccatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtgca  
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc  
tgctgtgcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggag  
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggact  
ccgacggctccttctctctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg  
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtcttgc

[1292]

caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcgacg  
gagaccactgtccgctcgggcccggcggtgtgctgccgtctgcacacggtc  
cgcgcgctcgctggaagacctgggctgggcccgtattgggtgctgtgccacg  
ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggg  
cggaacaatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc  
gacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggt  
gctcattcaaaagaccgacacggggtgctgctccagacctatgatgact  
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:254).

[1293]

[1294]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 218의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1295]

VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 251의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 252의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1296]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 218의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1297]

II.H.30 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)

[1298]

본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh3CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1299]

특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는쇄간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1300]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1301] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPG (서열 번호:301),

[1302]

[1303] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYDTTPVLKSDGSFFLYSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPG (서열 번호:220),

[1304]

[1305] 및

[1306] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1307] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYDTTPVLKSDGSFFLYSLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM  
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD  
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:222),

[1308]

[1309] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagtccttcctcttccccccaaaaccca  
aggacacccctcatgatetcccgaacccctgaggtcacatgcgtgggtggtg  
gacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagtcoactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtcacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
catcgaaaaaacatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacagg  
tgtacacccctgccccctccccgggaggagatgaccaagaaccaggctcagc  
ctgacctgcctgggtcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc  
tggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
accactgtccgctcgggcccgggcgttgctgcgtctgcacacgggtccgc  
gcgtcgctggaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgtcgccacggga

[1310]

ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggggg  
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgac  
acgggtgccagcgcctgtgctgctgcccagctacaatcccattgggtgct  
cattcaaaagaccgacacccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgt  
tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:221).

[1311]

[1312] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLKSDGSFFLYSLTVDK  
SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGPRCCRLHTVR  
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
TPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:255),

[1313]



[1314] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagagggtgcgcgctgtggcccgctcagttcttctcttcccccaaaaccca  
aggaacacctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggacgg  
gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacagg  
tgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
ggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcagggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
accactgtccgctcgggccccggcggttgcctgcctctgcacacggtcgc  
gcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtgccacggga  
ggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccgagccagttccggcgcg  
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgac  
acggtgccagcgccctgctgctgccccgcagctacaatcccatgggtgct

[1315]

cattcaaaagaccgacacccgggtgctcgtccagacctatgatgacttgt  
tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:256).

[1316]

[1317] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGK (서열 번호:219),

[1318]

[1319] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagttcttctcttcccccaaaaccca  
aggacacctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtgggtg  
gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacagg  
tgtacacctgcccccatcccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg  
ggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgtgc  
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag  
agcagggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
(서열 번호:223).

[1320]

[1321] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLGLLLWLRLGARGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:257),

[1322]

[1323] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgagggcgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtggcgctgtggcccgctcagctcctcctcctcccccaccca  
 aggacacccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtg  
 gacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
 cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgggagggagcagtacaaca  
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgctcctgcaccaggactggctg  
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccacaaagccctcccagcccc  
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacagg  
 tgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
 ctgacctgctgtgtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
 ggagagcaatggcgagccggagaaactacaagaccacgcctcccgctgc  
 tgaagtcggcggtccttctcctctatagcaagctcaccgtggacaag  
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
 tctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtaaa  
 (서열 번호:258).

[1324]

[1325] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 222의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1326] *II.H.31 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)*

[1327] 본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1328] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1329] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1330] (a) 서열 번호: 301의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1331] (b) 서열 번호: 220의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-) (하나의 각각의 이중이량체), 및

[1332] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1333] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
 PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGARDGDHCPPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ  
 VTMCI GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQ  
 KTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:225),

[1334]

[1335] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca  
aggacacccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggagggagcagtagaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgctccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggtgcgc  
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcggtgtgctgccgtctgcac  
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc  
gccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctgcccagccagt  
tccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagcagagcctgcaccgcctg  
aagccccgacacgggtgccagcgccctgtgctgccccgagctacaatcc  
catggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgtcgctccagacctatg  
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:224).

[1336]

[1337] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLWLRLGARGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLH  
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL  
KPDVTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:259).

[1338]

[1339] 이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca  
aggacacccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggagggagcagtagaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg  
tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgctcccgctg  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggtgcgc  
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcggtgtgctgccgtctgcac  
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc  
gccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctgcccagccagt  
tccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagcagagcctgcaccgcctg  
aagccccgacacgggtgccagcgccctgtgctgccccgagctacaatcc  
catggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgtcgctccagacctatg  
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:260).

[1340]

[1341] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 219의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 223의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1342] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 258의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1343] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 225의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1344] *II.H.32 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C)*

[1345] 본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이

Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh3CpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드의 C349와 제2 폴리펩타이드의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1346] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사량체가 제공된다.

[1347] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

[1348] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYKTTTPVFLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPG (서열 번호:302),

[1349]

[1350] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSLDITVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPG (서열 번호:227),

[1351]

[1352] 및

[1353] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1354] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ  
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSLDITVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGSDHCPGPRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM  
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLQKTD  
TGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:229),

[1355]

[1356] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct  
gagaggtgcgcgctgtggccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca  
aggacaccctcatgatctcccgaccctcaggtcacatgcgtggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagtgacgg  
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggagggagcagtacaaca  
gcacgtacogtgggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggaactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacagg  
tgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgcctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgatgatgagggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
accactgtccgctcggggccggcgctgtgcctgtctgcacacggctccgc  
gcgtcgtggaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgcgccacggga  
ggtgcaagtgaacctgtgcatcgccgctgcgccgagccagttccgggcgg  
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac  
acgggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatgggtgct  
cattcaaaagaccgacacccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgt  
tagccaaaagactgccactgcata (서열 번호:228).

[1357]

[1358] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPFVLDSGSEFFLYSDLTVDK  
SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGGRCCRLHTVR  
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD  
TVPAFCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:261),

이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgagggcgcccgctcagctcctggggctcctgctgctggtggt  
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttccccccaaaacca  
aggacaccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaagcaaaggcgagccccgagaaccacagg  
tgtgacccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgcctggtcaaaaggtcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatggcgagccggagaaacaactacgacaccacgcctccgtgc  
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag  
accactgtccgctcgggcccgggcggttgcgtccgtctgcacacggtcgcc  
gcgtcgctggaagacctgggctggccgattgggtgctgtgcgcacggga  
ggtgcaagtgacatgtgcatcgcgcggtgcccgagccagttccgggcgg  
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcac  
acggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct  
cattcaaaagaccgcacccgggtgctgcgtccagacctatgatgacttgt  
tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:262).

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGK (서열 번호:226),

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagctcttctcttccccccaaaacca  
aggacaccctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaagcaaaggcgagccccgagaaccacagg  
tgtacaccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgcctggtcaaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatggcgagccggagaaacaactacaagaccacgcctccgtgc  
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
(서열 번호:230).

VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
DVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:263),

[1369] 이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgagggcgcccgctcagctcctgggctcctgctgctgggt  
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttcccccaaaacca  
agggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgctggtggtg  
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg  
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtagaca  
gcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctg  
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctccagcccc  
catcgagaaaaccatctccaaagcgaagggcagccccgagaaccacagg

[1370]

tgtacaccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc  
ctgacctgctgtggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt  
ggagagcaatggcgagcgggagacaactacaagaccacgctcccgctgc  
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctaccgtggacaag  
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc  
tctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctgtctccgggtaaa  
(서열 번호:264).

[1371]

[1372] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 229의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1373] *II.H.33 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)*

[1374] 본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1375] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1376] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1377] (a) 서열 번호: 302의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1378] (b) 서열 번호: 227의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1379] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1380] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN  
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVWESNGQ  
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQGNVFSQVMHEALHNNHY

[1381]

TQKSLSLSPGARDGDHCPGRCRRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ  
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNFMVLIQ  
KTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:232).

[1382]



[1383] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggcccgctcagttcttctcttctcccccaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggctcagc
ctgacctgctgtgcaaggtcttatcccgacgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgctcccgctgc
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaactgttctctcatgctcgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggtgogc
gcgacggagaccactgtccgctcggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgctcgtcgtggaagacctgggtggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagt
tccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctg
aagcccgacacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:231).
```

[1384]

[1385] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MDMRVPAQLGLLLLWLRLGARGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDEPVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGPQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVS
LTCVLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGFFLYSILTVDK
SRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCFPLGPRCCRLH
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL
KPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSILQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:265).
```

[1386]

[1387] 이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggacatgagggcgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgggt
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagttcttctcttcccccaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggaactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggctcagc
ctgacctgctgtgcaaggtcttatcccgacgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgctcccgctgc
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaactgttctcatgctcgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggtgogc
gcgacggagaccactgtccgctcggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgctcgtcgtggaagacctgggtggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagaccagt
tccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctg
aagcccgacacggtgccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:266).
```

[1388]

[1389] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 230의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1390] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 264의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1391] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 232의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1392] *II.H. 34DhMonoFc(N297G)-GDF15*

[1393] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-GDF15"는 이의 N-말단이 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드

결합을 통해 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[1394] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[1395] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[1396] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:233);

[1397] 및  
[1398]

[1399] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.

[1400] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL  
SPREVQVTMCIGACPSGFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN  
PMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:235),

[1401] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:  
[1402]

gcacctgaactcctcgggggacgcgtcagttcttctcttccccc  
caaaacccaaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta  
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccagacaaagccgggagggagc  
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaaacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgaccacccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacctgcctggtcacaaggcttctatccacgcgacatgc  
cgtggagtgaggagcaatgggcagcggagagaacaactacgacaccacgc  
ctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacgtctcctctgtctc

[1403] cgggtgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggggtgtgtgc  
cgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctggggtggcgattg  
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcgcgcggtgcc  
cgagccagttccgggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcag  
ctacaatcccatgggtgctcattcaaaagacgcacccgggtgtcgtccc  
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:234).

[1404] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 235의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독  
[1405] 이량체가 제공된다.

[1406] *II.H.35 DhMonoFc(N297G)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15*

[1407] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메  
인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhMonoFc(N297G)  
도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[1408] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한  
융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[1409] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[1410] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:236);

[1411]

[1412] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[1413] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는  
서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[1414] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE

[1415]

ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGARNGDHCPLGPGRG  
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTS  
LHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI  
(서열 번호:238),

[1416]

[1417] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgctcagtccttctcttcccc  
caaaacccaaggacaccctcatgatctccggacccctgaggtcacatgc  
gtggtggtggagctgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtg  
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagcaagccgaggagagc  
agtagcgagcagcgtacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaaacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacotgctggtgcaaggtcttatccacgacacatgc  
cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgc  
ctcccgctgctggactccgacggtcctcttctctctatagcagctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcgtgat  
gcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc  
cgggtggaggtggtggatccggaggcggggaagcggaggtggtggtatct  
ggaggcgggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccg  
gcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggct  
gggccgattgggtgctgctgcacgggaggtgcaagtgaccatgtgcac  
ggcgcgtgccgagccagttccggcggaacatgcacgcgagatcaa  
gacgagcctgacccgctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgctg  
tgcccgccagctacaatccatgggtgctcattcaaaagaccgacacggg  
gtgtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata  
(서열 번호:237).

[1418]

[1419] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 238의 서열을 가진 2개의 단량체를 포함하는 단독  
이량체가 제공된다.

[1420] II.H.36 DhMonoFc(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15

[1421] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-G<sub>4</sub>-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의  
C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhMonoFc(N297G) 도메  
인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[1422] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한  
융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[1423] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[1424] (a) 서열 번호: 236의 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체);

[1425] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[1426] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합에 의해 각각 연결하는

서열 번호: 58의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[1427] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWA  
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP  
ASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:240),

[1428]

[1429] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctcctgggggacgcgtcagctcttctcttccccc  
caaaacccaaggacacccctcatgatctcccgagccctcgaggtcacatgc  
gtggtggtggacgtgagccacgaagacccctgaggtcaagttcaactggta  
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagc  
agtacggcagcacgtacgcgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggctcccaaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag  
aaccacaggtgaccacccctgcccccatccccggaggagatgaccaagaac  
caggtcagcctgacccctgctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatgc  
cgtggagtgaggagcaatgggcagcgggagagaacacacaccacgc  
ctcccgctgctggactccgacggtcctctctctctctatagcgacctcacc  
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctccgtgat  
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacccctctcctgtctc  
cgggtggaggtggtggagcgcgaacggagaccactgtccgctcgggcc  
gggcgttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctggg

[1430]

ctgggcccattgggtgctgtgcccacgggaggtgcaagtgacctgtgca  
tcggcgctgcccagccagttccggcgcgcaaacatgcacgcgcagatc  
aagacgagcctgcacccgctgaagcccgcacacggtgccagcgcctgctg  
cgtgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccg  
gggtgctgcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgc  
ata (서열 번호:239).

[1431]

[1432] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 240의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독 이량체가 제공된다.

### [1433] III. GDF15 폴리펩타이드, 및 이의 돌연변이체 형태를 포함하는, GDF15를 포함하는 작제물

[1434] 본원에 개재된 바와 같이, GDF15 폴리펩타이드(인간 GDF15의 완전한 길이 및 성숙한 형태 포함) 및 본 개시사항에 기술된 GDF15를 포함하는 작제물을 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 가공하고/하거나 생성하여 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체를 형성할 수 있다. 다양한 실시예에서, 서열 번호: 4, 8 또는 12의 전체 또는 일부를 포함할 수 있는, 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체 형태를 암호화하는 핵산 서열은 게놈성 DNA, 또는 cDNA로부터 적절한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 분리하고/하거나 증폭시킬 수 있다. 프라이머는 표준 (RT)-PCR 증폭 기술에 따라 본원에 제공된 핵산 아미노산 서열을 기반으로 설계할 수 있다. 증폭된 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 핵산은 이후에 적합한 벡터내로 클로닝하고 DNA 서열 분석으로 특성화할 수 있다.

[1435] 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체 형태의 모두 또는 일부를 분리하거나 증폭시키는데 있어서 프로브(probe)로서 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드는 표준 합성 기술, 예를 들면, 자동화된 DNA 합성 장치를 사용하여 설계하고 생성할 수 있거나 DNA의 보다 긴 서열로부터 분리할 수 있다.

### [1436] III.A. GDF15 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 서열

[1437] 생체내에서, GDF15는 신호 서열, 프로도메인 및 활성 도메인을 포함하는 연속 아미노산 서열로서 발현된다.

[1438] 완전한 길이의 인간 GDF15의 308개 아미노산 서열은:

MPGQELRTVNGSQMLLVLLVLSWLPHGGLSLAEASRASFPGPSELHSED  
SRFRELRKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTDLVPAPAVRILTPEVRLGSGGH  
LHLRISRAALPEGLPEASRLHRLFRLSPTASRSWDVTRPLRRQLSLARP  
QAPALHLRLSPPPSQDQLLAESSARPQLEHLRLPQAARGRRRARARNG

[1439]

DHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRA  
ANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNFMVLIQKTDTVGSLQTYDDL  
LAKDCHCI (서열 번호:4)

[1440]

[1441]

[1442]

이고,

하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

atgcccgggcaagaactcaggacggatgaatggctctcagatgctcctggt  
gttgctggtgctctcgtggctgccgcacatggggcgccctgtctctggccg  
aggcgagccgcgcaagtttcccgggaccctcagagttgcactccgaagac  
tccagattccgagagttgcggaacgctacgaggacctgctaaccaggct  
gcggggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgacctcgtcccgccc  
ctgcagtcctggatactcacgccagaagtgcggctgggatccggcgccac  
ctgcacctgcgtatctctcgggccgccctcccgaggggtccccgaggc  
ctcccgcccttaccgggctctgttcggctgtcccccagcggcgtcaaggt  
cgtgggacgtgacacgaccgctgcggcgtcagctcagccttgcaagacc  
caggcgccccgcgtgcacctgcgactgtcgccgcgcgcgtcgagtcgga  
ccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggcccagctggagttgcact  
tgcgccgcgaagccgccagggggcgccgcagagcgcgtgcgcgcaacggg  
gacctgtccgctcgggccccggcggttgcgtgcctctgcacacggtccg  
cgctcgtcggaagacctggcggtggcgcatgggtgctgtcgccacggg  
agggtcaagtgacctgtgcatcgcgctgccccagccagttccggcg  
gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccga  
cacggtgccagcgcctgctgcgtgccgcacagctacaatccccatggtgc  
tcattcaaaagaccgacacgggggtgcgtccagacctatgatgacttg  
ttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:3).

[1443]

[1444]

완전한 길이의 쥐 GDF15의 303개 아미노산 서열은:

MAPPALQAQPPGGSQLRFLFLFLFLFLFLFLSWPSQGDALAMPEQRPSGPES  
QLNADELGRFRQDLLSRLHANQSREDSNSEFSPDPAVRILSPEVRLGSHG  
QLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRAALLLTPTARPWDITRPLKRALSLRGP  
RAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRLRVAAGRGRSSAHAPRDSCLP  
GPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMCVGECPHLYRSANTHA  
QIKARLHGLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVMHRTDSGVSLQTYDDLVARGC  
HCA (서열 번호:6)

[1445]

[1446]

[1447]

이고,

하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

atggccccgccccgcgtccaggcccagcctccaggcggctctcaactgag  
gttcctgctgttcctgctgctgttgctgctgctgctcatggccatgc  
aggggggacgccttggcaatgcctgaacagcgaccctccggcctgagttc

[1448]

caactcaacgcgcgacgagctacggggtcgttccaggacctgctgagccg  
gctgcatgccaacagagccgagaggactcgaactcagaaccaagtctctg  
accagctgtccggatactcagtcacagagtgagattggggctccacggc  
cagctgctactccgcgtcaacgggcgtcgtgagtcagggtctcccca  
agcctaccgcgtgcaccgagcgtgctcctgctgacgccgacggccccgc  
cctgggacatcactaggccccctgaagcgtgcgctcagcctccggggaccc  
cgtgctcccgattacgcctgcgcctgacgccgcctccggacctggctat  
gctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgcttacgggtagcccgccg  
gcagggggcgccgaagcgcgcatgcgcaccaagagactcgtgccactg  
ggtcgggggcgtgctgtcaacttgagactgtgcaggcaactcttgaaga  
cttgggctggagcgcactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctgagca  
tgtgcgtgggcgagtgctccaccctgtatcgtccgcgaacacgcacatgcg  
cagatcaaagcacgcctgcacggcctgcagcctgacaaggctgctgcccc  
gtgctgtgtccccccagctacacccccgggtgttcttatgcacaggacag  
acagtgggtgtgctcactgcagacttatgatgacctggtggccccgggctgc  
cactgcgcttga (서열 번호:5).

[1449]

[1450]

29개 잔기 신호 서열의 절단 후의 인간 GDF15의 아미노산 서열은:

LSLAEASRASFPGFSELHSEDSRFRELKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTD  
LVPAPAVRILTPEVRLGSGGHLHLRISRAALPEGLPEASRLHRALFRLSP  
TASRSWDVTRPLRRQLSLARPQAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSARPQ  
LELHLRPQAARGRRRARARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWV  
LSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASY  
NFMVLIQKTDTVGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:8)

[1451]

[1452]

이고,

[1453]

하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

ctgtctcttgccgagggcgagccgcgaagtttccgggaccctcagagtt  
gcactccgaagactccagattccgagagttcggaacgctacgagacc  
tgctaaccaggctgcgggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgac  
ctcgtcccgccctcagctccggatactcacgccagaagtgcggctggg  
atccggcgccacctgcacctgcgtatctctcgggccgcccttcccgagg  
ggctccccgaggcctcccgcttcaccgggctctgttccggctgtccccg  
acggcgctcaaggtcgtgggacgtgacacgaccgctcgggcgctcagctcag  
ccttgcaagacccaggcgcccgctgcacctgcgactgtcgccgcgcg  
cgctcgagtcggaccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccag  
ctggagttgcacttgccggccgaagccgagggggcgccgcagagcgcg

[1454]

tgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggccccgggcttgctgccgtc  
tgacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctggccgattgggtg  
ctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgggcgctgcccgag  
ccagttccggcgccaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcacc  
gctggaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctac  
aatoccatggtgctcattcaaaagaccgacacgggggtgctcgctccagac  
ctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:7)

[1455]

32개 잔기 신호 서열의 절단 후 쥐 GDF 15의 아미노산 서열은:

SQGDALAMPEQRPSGFSQNLNDELGRFQDLLSRLHANQSRSDSNSEPS  
PDPAVRILSPPEVRLGSHGQLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLTPTA  
RPWDITRPLKRALSLRGPRAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRLRVA  
AGRGRRSAAHAPRDSCLPGPRCCHLETQATLEDLGWSDWVLSFRQLQL  
SMCVGECPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVMHR  
TDSGVSLQTYDDLVARGCCHCA (서열 번호:10)

[1457]

이고,

[1459]

하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

tgcagggggacgcccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctga  
gtcccaactcaacgccgacgactacggggtcgcttccaggacctgctga  
gccgggtgcatgcccaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagt  
cctgacccagctgtccgatactcagtcagagagtgagattgggtccca  
cggccagctgctactccgcgtcaacgggctcgctgagtcagggtctcc  
ccgaagcctaccgctgcaccgagcgtgctcctgctgacgccgacggcc  
cgcccctgggacatcactagggccctgaagcgtgcgctcagcctccgggg  
accocctgctcccgcattacgcctgcgcctgacggccctccggacctgg  
ctatgctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgttacgggtagcc  
gccggcagggggcgccgaagcgcgcatgcgcaccaagagactcgtgcc  
actgggtccggggcgctgctgctacttgagagactgtgcaggcaactcttg  
aagacttgggctggagcgactgggtgctgtcccgcgccagctgcagctg  
agcatgtgcgtgggagtgctcccaacctgtatcgctcccggaacacgca  
tgcgagatcaaaagcgcctgcatggcctgcagcctgacaagtgccctg  
ccccgtgctgtgtccctccagctacacccgggtggttcttatgcacagg  
acagacagtggtgtgctactgcagacttatgatgacctggtggcccgggg  
ctgccactgcgcttga (서열 번호:9)

[1460]

GDF15의 생물학적으로 활성인 형태는 2개의 성숙한 GDF15 단량체를 포함하는 단독이량체를 포함하고, 이의 각각은 서열 번호: 12를 포함한다. 단독이량체화되어 천연의 성숙한 인간 GDF15 이량체를 형성하는 단량체는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되고:

gcgcgcacggggaccactgtccgctcgggccccgggcttgctgccgtct  
gcacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgattgggtgc  
tgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgggcgctgccgagc  
cagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccg  
cctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctaca  
atcccatgggtgctcattcaaaagaccgacacgggggtgctgctccagacc  
tatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:11)

[1462]

하기 아미노산 서열을 포함한다:

ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS  
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQT  
YDDLAKDCHCI (서열 번호:12).

[1464]



[1465] 따라서, "천연의 성숙한 인간 GDF15 이량체"는 서열 번호: 12를 포함하는 2개의 공유적으로 연합된 단량체를 포함한다.

[1466] 각각의 단량체내에 9개의 시스테인을 포함함으로써 1개의 쇠간 이황화 결합 및 4개의 쇠내 이황화 결합(괄호안에 임의의 N-말단 메티오닌과 함께 나타냄)을 형성하는 단독이량체를 포함하는, 인간 GDF15의 재조합체 활성 형태의 아미노산 서열은:

(M) ARNGDHCPLGPGRCRRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA  
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS  
LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:189)

[1467]

[1468] 이고,

[1469] 하기 DNA 서열(괄호안에 임의의 N-말단 메티오닌과 함께 나타냄)에 의해 암호화된다:

(atg) gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccggtgctgc  
cgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctggccgattg  
ggctgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgcgcgctgcc  
cgagccagttccggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg  
caccgcctgaagcccgacacggtgcccagccctgctgctgcccgcag  
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacccgggtgctgctcc  
agacctatgatgacttgtagcaaaagactgccactgcatataa  
(서열 번호:190).

[1470]

[1471] 각각의 단량체내에 9개의 시스테인을 포함함으로써 1개의 쇠간 이황화 결합 및 4개의 쇠내 이황화 결합을 형성하는 단독이량체를 포함하는, 인간 GDF15의 재조합체 활성형태의 아미노산 서열은:

(M) SAHAHPRDSCPLGPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMC  
VGECPHYRSANTHAQIKARLHLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVLHMRTDS  
GVSLQTYDDLVARGCHCA (서열 번호:14).

[1472]

[1473] 이고,

[1474] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

(atg) agcgcgcgatgcgcacccaagagactcgtgccactgggtccgggg  
cgctgctgtcacctggagactgtgcaggcaactcttgaagacttggtg  
gagcgactgggtgtgtgtcccgcgccagctgcagctgagcatgtgcgtg  
gcgagtggtcccccactgtatcgctccgcgaacacgcagatgcgagatcaa  
gcacgcctgcatggcctgcagcctgacaagggtgcctgcccggtgctgtg  
cccctccagctacaccccggtgttcttatgcacaggacagacagtggtg  
tgtcactgcagacttatgatgacctggtggccggggctgccactgcgct  
tga (서열 번호:13).

[1475]

[1476] 본원에 기술된 것으로서, 용어 "GDF15 폴리펩타이드"는 인간 아미노산 서열 서열 번호: 4, 8 및 12를 포함하는 GDF 폴리펩타이드를 말한다. 그러나, 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는 천연적으로 발생하는 GDF 폴리펩타이드 서열, 예를 들면, 서열 번호: 4, 8 및 12의 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함함으로써 당해 서열이 서열 번호: 4, 8 및 12와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. GDF15 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 치환, 보존적 또는 비-보존적으로 및 천연적으로 또는 비-천연적으로 발생하는 아미노산을, GDF15 폴리펩타이드의 특수한 위치에 도입하거나, 특수 잔기 또는 잔기의 길이(stretch)를 제거함으로써 생성시킬 수 있다.

[1477] "보존적 아미노산 치환"은 천연의 아미노산 잔기(즉, 야생형 GDF15 폴리펩타이드 서열의 제공된 위치에서 발견된 잔기)의 비-천연 잔기(즉, 야생형 GDF15 폴리펩타이드 서열의 제공된 위치에서 발견되지 않는 잔기)로의 치환을 포함함으로써 당해 위치에서 아미노산 잔기의 극성 또는 전하에 대한 영향이 거의 존재하지 않거나 존재하지 않도록 한다. 보존적 아미노산 치환은 또한 생물학적 시스템에서 합성에 의해서라기 보다는 화학적 펩타이드 합성에 의해 전형적으로 도입된 비-천연적으로 발생하는 아미노산 잔기(본원에 정의된 바와 같음)를 포함한다. 이는 펩티도미메틱(peptidomimetic), 및 아미노산 잔기의 다른 역전된 또는 역위된 형태를 포함한다.

[1478] 천연적으로 발생하는 잔기는 일반적인 측쇄 특성을 기준으로 다음 강들로 나눌 수 있다:

[1479] (1) 소수성: 노르류이신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[1480] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr;

- [1481] (3) 산성: Asp, Glu;
- [1482] (4) 염기성: Asn, Gln, His, Lys, Arg;
- [1483] (5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및
- [1484] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [1485] 아미노산의 추가의 그룹은 또한 문헌(참고: 예를 들면, Creighton (1984) PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Company)에 기술된 원리를 사용하여 제형화할 수 있다. 일부 예에서, 이는 2개 이상의 이러한 특징(예를 들면, Thr 잔기와 같은 "작은 극성" 잔기를 지닌 치환은 적절한 내용에서 고도의 보존적 치환을 나타낼 수 있다)을 기본으로 한 치환을 추가로 특성화하는데 유용할 수 있다.
- [1486] 보존적 치환은 이들 강의 하나의 구성원을 동일한 강의 다른 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 비-보존적 치환은 이들 강의 것의 구성원을 다른 강로부터의 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다.
- [1487] 상술한 그룹화의 것들에 대해 공지된 유사한 생화학적 특성을 지닌 합성의, 드문, 또는 변형된 아미노산 잔기는 서열내 특수한 아미노산 잔기에 대한 "보존적" 치환체로서 사용될 있다. 예를 들면, D-Arg 잔기는 전형적인 L-Arg 잔기에 대한 치환체로서 제공될 수 있다. 이는 또한 특수한 치환이 2개 이상의 위에서 기술된 강 측면에서 기술될 수 있는 경우(예를 들면, 위에서 기술된 강 둘 다에서 발견된 잔기(들) 또는 명칭 둘 다를 충족시키는 이러한 잔기와 유사한 생화학적 특성을 가지는 것으로 당해 분야에 공지된 다른 합성의, 드문 또는 변형된 잔기로 하나의 아미노산을 치환시킴을 의미한다)일 수 있다.
- [1488] 서열 번호: 3, 7, 11 및 15를 변형시키는 것들, 및 서열 번호: 4, 8 및 12의 폴리펩타이드 변이체를 암호화하는 것들을 포함하는, 본원에 제공된 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 본 개시사항의 다른 국면을 형성한다.
- [1489] III.B. GDF15 폴리펩타이드, 및 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 GDF15를 포함하는 작제물을 발현시키는데 유용한 벡터
- [1490] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 발현시키기 위하여, 적절한 암호화 서열, 예를 들면, 서열 번호: 3, 7 및 11을 적합한 벡터내로 클로닝하고 적합한 숙주내에 도입한 후, 서열을 발현시켜 당해 분야에 공지된(예를 들면, Sambrook, J., Fritsh, E. F., and Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989에 기술된 바와 같은) 표준 클로닝 및 발현 기술에 따라 암호화된 폴리펩타이드를 생성할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 핵산 서열을 포함하는 이러한 벡터에 관한 것이다.
- [1491] "벡터"는 (a) 폴리펩타이드-암호화 핵산 서열의 발현을 촉진하고; (b) 이로부터의 폴리펩타이드의 생성을 촉진하며; (c) 이를 사용한 표적 세포의 형질감염/형질전환을 촉진하고; (d) 핵산 서열의 복제를 촉진하며; (e) 핵산의 안정성을 촉진하고; (f) 핵산 및/또는 형질전환/형질감염된 세포의 검출을 촉진하고/하거나; (g) 또한 폴리펩타이드-암호화 핵산에 유리한 생물학적 및/또는 생화학적 기능을 부여하는 전달 비히클에 관한 것이다. 벡터는 염색체, 비-염색체, 및 합성 핵산 벡터(적합한 세트의 발현 조절 성분을 포함하는 핵산 서열)을 포함하는, 어떠한 적합한 벡터일 수 있다. 이러한 벡터의 예는 SV40의 유도체, 세균 플라스미드, 파아지 DNA, 바큘로바이러스(baculovirus), 효모 플라스미드, 플라스미드 및 파아지 DNA의 조합으로부터 기원한 벡터, 및 바이러스 핵산(RNA 또는 DNA) 벡터를 포함한다.
- [1492] 제조합체 발현 벡터는 원핵 세포(예를 들면, 이. 콜라이(*E. coli*)) 또는 진핵 세포(예를 들면, 바큘로바이러스 발현 벡터, 효모 세포, 또는 포유동물 세포를 사용하는, 곤충 세포)에서 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 위해 설계될 수 있다. 대표적인 숙주 세포는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 균주, TOP10F', TOP10, DH10B, DH5a, HB101, W3110, BL21(DE3) 및 BL21 (DE3)pLysS, BLUESCRIPT(제조원: Stratagene), 포유동물 세포주 CHO, CHO-K1, HEK293, 293-EBNA pIN 벡터(참고: an Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 264: 5503-5509 (1989)); pET 벡터(제조원: Novagen, 위스콘신주 매디슨 소재)를 포함하는, 클로닝 및 발현에 전형적으로 사용된 숙주를 포함한다. 달리, 제조합체 발현 벡터는 예를 들면, T7 프로모터 조절 서열 및 T7 폴리머라제를 사용하여 시험관 내에서 전사 및 번역시킬 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 함유하는 클로닝 부위의 상부 프로모터를 함유한다. 스위치 온(switch on) 및 스위치 오프(switch off)될 수 있는, 프로모터의 예는 lac 프로모터, T7 프로모터, trc 프로모터, tac 프로모터 및 trp 프로모터를 포함한다.

- [1493] 따라서, 목적한 폴리펩타이드 또는 작제물의 발현을 촉진하는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터가 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 벡터는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 조절하는 작동적으로 연결된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 벡터는 어떠한 적합한 프로모터, 인핸서(enhancer), 및 다른 발현-촉진 성분을 포함하거나 이와 관련될 수 있다. 이러한 성분의 예는 강력한 발현 프로모터(예를 들면, 인간 CMV IE 프로모터/인핸서, RSV 프로모터, SV40 프로모터, SL3-3 프로모터, MMTV 프로모터, 또는 HIV LTR 프로모터, EF1alpha 프로모터, CAG 프로모터), 효과적인 폴리(A) 종결 서열, *이. 콜라이* 내에서 플라스미드 생성물용 복제 오리진(origin of replication), 선택성 마커로서 항제 내성 유전자, 및/또는 편리한 클로닝 부위(예를 들면, 폴리링커)를 포함한다. 벡터는 또한 CMV IE와 같은 구성적 프로모터와 대치되는 것으로 유도성 프로모터를 포함할 수 있다. 하나의 국면에서, 간 또는 췌장 조직과 같은 대사적으로 관련된 조직에서 서열의 발현을 촉진하는 조직 특이적인 프로모터에 작동적으로 연결된 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산이 제공된다.
- [1494] III.C. 숙주 세포
- [1495] 본 개시사항의 다른 국면에서, 본원에 개재된 핵산 및 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 다양한 구현예에서, 벡터 또는 핵산은 숙주 세포 게놈내로 통합되며, 다른 구현예에서 벡터 또는 핵산은 염색체 외(extra-chromosomal)이다.
- [1496] 이러한 핵산, 벡터, 또는 이의 어느 하나 또는 이들 둘 다의 조합을 포함하는 효모, 세균(예를 들면, *이. 콜라이*)와 같은 재조합체 세포, 및 포유동물 세포(예를 들면, 무한증식된 포유동물 세포)가 제공된다. 다양한 구현예에서, 플라스미드, 코스미드(cosmid), 파자지미드(phagemid), 또는 선행 발현 성분과 같은, 통합되지 않은 핵산을 포함하는 세포는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1497] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터는 형질전환 또는 형질감염에 의해 숙주 세포내로 도입될 수 있다. 발현 벡터로 세포를 형질감염시키는 방법은 잘 공지되어 있다.
- [1498] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 바이러스 벡터를 통해 숙주 세포 또는 숙주 동물에 위치하고/하거나 전달된다. 어떠한 적합한 바이러스 벡터도 이러한 능력으로 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 특정한 바이러스 폴리뉴클레오타이드를 단독으로 또는 바람직한 숙주 세포내에 본 발명의 핵산의 전달, 복제 및/또는 발현을 촉진시키는, 하나 이상의 바이러스 단백질과 함께 포함할 수 있다. 바이러스 벡터는 바이러스 게놈, 바이러스 단백질/핵산 접합체, 바이러스-유사 입자(VLP), 또는 바이러스 핵산 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 완전한 바이러스 입자를 포함하는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 바이러스 입자 바이러스 벡터는 야생형 바이러스 입자 또는 변형된 바이러스 입자를 포함할 수 있다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터 앰플리콘과 같이, 복제 및/또는 발현(예를 들면, 바이러스 벡터는 헬퍼-의존성 바이러스일 수 있다)을 위한 다른 벡터 또는 야생형 바이러스의 존재를 필요로 하는 벡터일 수 있다. 전형적으로, 이러한 바이러스 벡터는 야생형 바이러스 입자, 또는 이의 단백질 및/또는 핵산 성분내에서 변형되어 이식유전자 능력을 증가시키거나 핵산의 형질감염 및/또는 발현을 보조하는 바이러스 입자로 이루어진다(이러한 벡터의 예는 헤르페스 바이러스/AAV 앰플리콘을 포함한다). 전형적으로, 바이러스 벡터는 인간을 일반적으로 감염시키는 바이러스와 유사하고/하거나 이로부터 기원한다. 이와 관련하여 적합한 바이러스 벡터 입자는 예를 들면, 아데노바이러스 벡터 입자(아데노비리다에의 바이러스의 어떠한 바이러스 또는 이로부터 기원한 바이러스 포함), 아데노-연합된 바이러스 벡터 입자(AAV 벡터 입자) 또는 다른 파르보바이러스 및 파르보바이러스 벡터 입자, 파필로마바이러스 벡터 입자, 플라비바이러스 벡터, 알파바이러스 벡터, 헤르페스 바이러스 벡터, 폭스 바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터를 포함하는 레트로바이러스 벡터를 포함한다.
- [1499] III.D. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이 형태를 포함하는 작제물의 분리
- [1500] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 분리할 수 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 발현하도록 가공된 세포, 예를 들면, 천연의 GDF15를 천연적으로 발현하지 않는 세포로부터 분리될 수 있다.
- [1501] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 분리하기 위해 사용될 수 있는 단백질 정제 방법, 및 관련된 물질 및 시약은 당해 분야에 공지되어 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 정제하는 예시적인 방법은 하기 본원의 실시예에 제공된다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 분리하는데 유용할 수 있는 추가의 정제 방법은 문헌(참조: Bootcov MR, 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:11514-9, Fairlie WD, 2000, *Gene* 254: 67-76)과 같은 참고 문헌에서 찾을 수 있다.

[1502] **IV. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 약제학적 조성물**

[1503] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 이러한 폴리펩타이드 약제학적 조성물은 투여 방식과의 적합성을 위해 선택된 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 제형 제제와 혼합된 GDF15 영역 혼합물을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 폴리펩타이드의 치료학적 유효량을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 것으로서 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 담체"는 인간 또는 비-인간 대상체의 체내로 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 전달을 달성하거나 향상시키기에 적합한 하나 이상의 제형 제제를 말한다. 당해 용어는 생리학적으로 적합한 어떠한 및 모든 용매, 분산 매질, 피복제, 항세균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 하나 이상의 물, 염수, 인산염 완충된 염수, 텍스트로즈, 글리세롤, 에탄올 등, 및 이의 배합물을 포함한다. 일부 경우에, 등장성 제제, 예를 들면, 설탕, 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨과 같은 다가알코올을 약제학적 조성물 속에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 습윤 또는, 소량의 습윤제 또는 유화제와 같은 보조 물질, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 저장 수명 또는 효능을 향상시키는 방부제 또는 완충제가 또한 담체의 성분으로서 작용하거나 이를 형성한다. 허용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 바람직하게는 사용된 용량 및 농도에서 수 용체에게 무독성이다.

[1504] 약제학적 조성물은 예를 들면, pH, 삼투압, 점도, 투명도(clarity), 색상, 등장성, 향, 멸균성, 안정성, 분해 또는 방출 속도, 흡수, 또는 조성물의 침투를 개질시키거나, 유지하거나 보존하기 위한 제형 제제(들)을 함유할 수 있다. 적합한 제형 제제는 아미노산(예를 들면, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 또는 라이신), 항미생물제, 항산화제(예를 들면, 아스코르브산, 아황산나트륨, 또는 아황산수소 나트륨), 완충제(예를 들면, 붕산염, 중탄산염, 트리스-HCl, 시트르산염, 인산염, 또는 다른 유기 산), 증량제(예를 들면, 만니톨 또는 글리신), 킬레이팅제(예를 들면, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)), 착화제(예를 들면, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린, 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린), 충전제, 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물(예를 들면, 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린), 단백질(예를 들면, 유리 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린), 착색제, 풍미제 및 희석제, 유화제, 친수성 중합체(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈), 저 분자량 폴리펩타이드, 염-형성 반대이온(예를 들면, 나트륨), 방부제(예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리사이클산, 티메로살, 페닐에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산, 또는 과산화수소), 용매(예를 들면, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 당 알코올(예를 들면, 만니톨 또는 소르비톨), 현탁화제, 표면활성제 또는 습윤제(예를 들면, 플루로닉스; PEG, 소르비탄 에스테르; 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트; 트리톤; 트로메타민; 레시틴; 콜레스테롤 또는 킬록사팔), 안전성 향상제(예를 들면, 슈크로즈 또는 소르비톨), 긴장성(tonicity) 향상제(예를 들면, 알칼리 금속 할라이드 - 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨 - 또는 만니톨 소르비톨), 전달 비히클, 희석제, 부형제 및/또는 약제학적 보조제(참조: 예를 들면, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th edition, (1995); Berge et al., J. Pharm. Sci., 6661, 1-19 (1977))를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가의 관련된 원리, 방법, 및 제제는 예를 들면, 문헌(참조: Lieberman et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS-DISPERSE SYSTEMS (2nd ed., vol. 3, 1998); Ansel et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS (7th ed. 2000); Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA (31st edition), Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES (16th-20<sup>th</sup> and subsequent editions); The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Goodman and Gilman, Eds. (9th ed.--1996); Wilson and Gisvolds' TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Delgado and Remers, Eds. (10th ed., 1998))에 기술되어 있다. 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는 원리는 또한 예를 들면, 문헌(참고: Aulton, PHARMACEUTICS: THE SCIENCE OF DOSAGE FORM DESIGN, Churchill Livingstone (New York) (1988), EXTEMPORANEOUS ORAL LIQUID DOSAGE PREPARATIONS, CSHP (1998))에 기술되어 있다.

[1505] 최적의 약제학적 조성물은 예를 들면, 의도된 투여 경로, 전달 양식, 및 바람직한 용량에 따라 숙련가에 의해 측정될 것이다(참조: 예를 들면, Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 참조). 이러한 조성물은 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물의 물리적 상태, 안전성, 생체 내 방출율, 및 생체 내 청소율에 영향을 미칠 수 있다.

[1506] 약제학적 조성물 중 주요 비히클 또는 담체는 천연적으로 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들면, 주사용으로 적합한 비히클 또는 담체는, 가능하게는 비경구 투여용 조성물에 일반적인 다른 물질로 보충된 물, 생리학적 염



수 용액, 또는 인공 뇌척수 유액일 수 있다. 중성의 완충된 염수 또는 유리 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 트리스 완충액, 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세트이트 완충액을 포함하며, 이는 소르비톨 또는 적합한 치환체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예에서, GDF15 폴리펩타이드를, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 조성물은 바람직한 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물과 동결건조된 케이이크 또는 수용액의 형태인 임의의 제형 제제(참고: Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 참조)와 혼합시켜 저장용으로 제조할 수 있다. 또한, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 생성물은 슈크로스와 같은 적절한 부형제를 사용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.

[1507] 폴리펩타이드 약제학적 조성물은 비경구 전달용으로 선택될 수 있다. 달리는, 조성물은 흡입용 또는 경구적으로와 같이 소화관을 통한 전달용으로 선택될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조는 당해 분야의 기술내에 있다.

[1508] 제형 성분은 투여 부위에 허용될 수 있는 농도로 존재한다. 예를 들면, 완충제를 사용하여 조성물을 생리학적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위에서 유지한다.

[1509] 비경구 투여를 고려하는 경우, 본 발명에서 사용하기 위한 치료학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 비히클 속에 바람직한 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 발열원(pyrogen)이 없는, 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태일 수 있다. 비경구 주사용으로 특히 적합한 비히클은 멸균 증류수이며, 여기서 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 작제물은 적절히 보존된 멸균, 등장성 용액으로서 제형화된다. 여전히 다른 제제는 바람직한 분자와 주사가능한 미세구, 생물-침식가능한 입자, 중합체성 화합물(예를 들면, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드(bead), 또는 리포솜과 같이, 이후 데포트 주사(depot injection)를 통해 전달될 수 있는 생성물의 조절되거나 지속적인 방출을 위해 제공되는 리포솜의 제형을 포함할 수 있다. 하이알루론산을 또한 사용할 수 있으며, 이는 순환 동안에 지속적인 약효시간을 촉진하는 효과를 가질 수 있다. 바람직한 분자의 도입을 위한 다른 적합한 수단은 이식가능한 약물 전달 장치를 포함한다.

[1510] 하나의 구현예에서, 약제학적 조성물은 흡입용으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 흡입용 무수 분말로서 제형화될 수 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 흡입 용액은 또한 에어로졸 전달용 추진제와 함께 제형화될 수 있다. 여전히 다른 구현예에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여는 국제 공보 WO 94/20069에 추가로 기술되어 있으며, 이는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기술하고 있다.

[1511] 특정의 제형을 경구적으로 투여할 수 있음이 또한 고려된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 이러한 양식으로 투여되는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 정제 및 캡셀제와 같은 고체 용량형의 화합시 통상적으로 사용된 담체의 존재하에서 또는 부재하에서 제형화될 수 있다. 예를 들면, 캡셀제는, 생이용능이 최대화되고 전-전신계적 봉해가 최소화되는 경우 위장관내 지점에서 제형의 활성 부위를 방출하도록 설계될 수 있다. 추가의 제제가 포함되어 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 흡수를 촉진할 수 있다. 희석제, 풍미제, 저 융점 왁스, 야채 오일, 윤활제, 현탁화제, 정제 봉해제, 및 결합제를 또한 사용할 수 있다.

[1512] 다른 약제학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 무-독성 부형제와의 혼합물 속에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 유효량을 포함할 수 있다. 정제를 멸균수, 또는 다른 적절한 비히클 속에 용해함으로써, 용액을 단위-투여량 형태로 제조할 수 있다. 적합한 부형제는 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산염, 락토즈, 또는 인산칼슘과 같은 불활성 희석제; 또는 전분, 젤라틴, 또는 아카시아와 같은 결합제; 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 또는 활석을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1513] 지속된- 또는 조절된-전달 제형으로서, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 제형을 포함하는, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 추가의 약제학적 조성물은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 리포솜 담체, 생물-침식가능한 미세입자 또는 다공성 비드 및 데포트 주사(depot injection)와 같은, 다양한 다른 지속된- 또는 조절된-전달 수단을 제형화하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련가에게 또한 공지되어 있다(참고: 예를 들면, 약제학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체성 미세입자의 조절된 방출을 기술하고 있는 국제 공보 WO 93/15722, 및 미세구/미세입자 제제 및 용도를 논의하고 있는, Wischke & Schwendeman, 2008, Int. J. Pharm. 364: 298-327, and Freiberg & Zhu, 2004, Int. J. Pharm. 282: 1-18). 본원에 기술된 바와 같이, 하이드로겔은 지속된- 또는 조절된-전달 제형의

예이다.

- [1514] 지속된-방출 제제의 추가의 예는 유형 제품(shaped article), 예를 들면, 필름, 또는 미세캡셀 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함한다. 지속된 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 3,773,919 및 유럽 특허 0 058 481), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(참고: Sidman et al., 1983, Biopolymers 22: 547-56), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(참고: Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 and Langer, 1982, Chem. Tech. 12: 98-105), 에틸렌 비닐 아세테이트(참고: Langer et al., 상기 참조) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산(유럽 특허 0 133 988)를 포함할 수 있다. 지속된-방출 조성물은 또한 리포솜을 포함할 수 있으며, 이는 당해 분야에 공지된 수개의 방법 중 어느 것에 의해서도 제조될 수 있다. 예를 들면, Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688-92; 및 유럽 특허 0 036 676, 0 088 046, 및 0 143 949)를 참고한다.
- [1515] 생체내 투여를 위해 사용될 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균성이어야 한다. 이는 멸균성 여과 막을 통한 여과로 달성할 수 있다. 조성물이 동결건조된 경우, 당해 방법을 사용한 멸균을 동결건조 및 재구성 전, 또는 후에 수행할 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결건조된 형태 속에 또는 용액 속에 저장할 수 있다. 또한, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 수용 포트(sterile access port)를 갖는 용기, 예를 들면, 정맥내 용액 백(bag) 또는 피하 주사 침에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖는 바이알(vial)내에 위치시킬 수 있다.
- [1516] 약제학적 조성물이 제형화되면, 이는 액제, 현탁제, 겔제, 유제, 고체로서, 또는 탈수되거나 동결건조된 분말로서 멸균 바이알 속에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 즉시 사용 형태(ready-to-use form) 또는 투여 전에 재구성을 필요로 하는 형태(예를 들면, 동결건조된)로 저장될 수 있다.
- [1517] 구체적인 구현예에서, 본 발명은 단일-투여량 투여 단위를 생성하기 위한 키트(kit)에 관한 것이다. 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제형을 갖는 제2 용기 둘 다를 각각 함유할 수 있다. 또한 단일 및 다중-챔버화된 예비 멸균 주사기(multi-chambered pre-filled syringe)(예를 들면, 액체 주사기 및 동결주사기)를 함유하는 키트가 본 발명의 영역내에 포함된다.
- [1518] 치료학적으로 사용될 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량은 예를 들면, 치료 내용 및 목적에 의존할 것이다. 당해 분야의 숙련가는, 치료에 적절한 용량 수준이 따라서 부분적으로는 전달된 분자, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체가 사용되기 위한 지시, 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 체표면적, 또는 기관 크기) 및 환자의 상태(연령 및 일반적인 건강)에 따라 변할 것임을 인식할 것이다. 따라서, 임상의는 최적의 치료학적 효과를 달성하기 위해 용량을 적정하고 투여 경로를 조정할 수 있다. 대표적인 용량은 위에서 언급된 인자에 따라 약 0.1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 100  $\text{mg/kg}$  또는 그 이상의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 용량은 0.1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 100  $\mu\text{g/kg}$ ; 또는 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 100  $\mu\text{g/kg}$ ; 또는 5  $\mu\text{g/kg}$ , 10  $\mu\text{g/kg}$ , 15  $\mu\text{g/kg}$ , 20  $\mu\text{g/kg}$ , 25  $\mu\text{g/kg}$ , 30  $\mu\text{g/kg}$ , 35  $\mu\text{g/kg}$ , 40  $\mu\text{g/kg}$ , 45  $\mu\text{g/kg}$ , 50  $\mu\text{g/kg}$ , 55  $\mu\text{g/kg}$ , 60  $\mu\text{g/kg}$ , 65  $\mu\text{g/kg}$ , 70  $\mu\text{g/kg}$ , 75  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g/kg}$ , 200  $\mu\text{g/kg}$  또는 내지 약 10  $\mu\text{g/kg}$  까지의 범위일 수 있다.
- [1519] 투여 빈도는 사용되는 제형 속에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 약력학적 매개변수의 의존할 것이다. 전형적으로, 임상의는, 바람직한 효과를 달성하는 용량에 이룰때까지 조성물을 투여할 것이다. 따라서, 조성물은 단일 투여량으로서, 2개 이상의 투여량(이는 동일한 양의 바람직한 분자를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다)을 시간에 걸쳐서, 또는 연속된 주입으로서 이식 장치 또는 카테테르(catheter)를 경유하여 투여할 수 있다. 적절한 용량의 추가의 개선은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이루어지며 이들이 통상적으로 수행한 업무 영역내에 있다. 적절한 용량은 적절한 투여량-방출 데이터의 사용을 통해 확인할 수 있다.
- [1520] 약제학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따라, 예를 들면, 경구적으로; 정맥내, 복강내, 뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 안내, 동맥내, 간문맥내, 또는 병변내 경로에 따라; 지속된 방출 시스템(또한 주사될 수 있음)에 의해; 또는 이식 장치에 의한다. 목적하는 경우, 조성물은 거환 주사에 의해 또는 연속적으로 주입에 의해, 또는 이식 장치에 의해 투여할 수 있다.
- [1521] 달리는 또한 추가로, 조성물은 막, 스폰지, 또는 바람직한 분자가 흡수되거나 캡슐화된 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소 투여될 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 당해 장치는 어떠한 적합한 조직 또는 기관내로 이식될 수 있으며, 바람직한 분자의 전달은 확산, 시간조절된-방출 거환, 또는 연속 투여를 통할 수 있다.



- [1522] 약물, 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 예정된 속도로 전달하여 약물 농도를 연장된 기간에 걸쳐 바람직한 치료학적 유효 수준으로 유지할 수 있도록 하기 위해서, 다양한 상이한 시도를 사용할 수 있다. 하나의 예에서, 젤라틴(예를 들면, 소 젤라틴, 인간 젤라틴, 또는 다른 공급원으로부터의 젤라틴)과 같은 중합체 또는 천연적으로 존재하거나 합성적으로 생성된 중합체를 포함하는 하이드로겔을 사용할 수 있다. 5, 10, 15 또는 20%와 같은 중합체(예를 들면, 젤라틴)의 어떠한 퍼센트도 하이드로겔 속에 사용할 수 있다. 적절한 농도의 선택은 바람직한 치료학적 프로파일 및 치료학적 분자의 약력학적 프로파일과 같은 다양한 인자에 의존할 수 있다.
- [1523] 하이드로겔내로 혼입될 수 있는 중합체의 예는 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드-코-폴리프로필렌 옥사이드, 코-폴리에틸렌 옥사이드 블록 또는 랜덤 공중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리(비닐 피롤리디논), 폴리(아미노산), 텍스트란, 헤파린, 다당류, 폴리에테르 등을 포함한다.
- [1524] 하이드로겔 제형을 생성하는 경우 고려될 수 있는 다른 인자는 하이드로겔 및 가교결합체 속의 가교결합 정도이다. 하나의 구현예에서, 가교-결합은 메타크릴성 무수물을 포함하는 메타크릴화 반응을 통해 달성할 수 있다. 일부 상황에서, 고도의 가교-결합이 바람직할 수 있지만 다른 상황에서 보다 낮은 정도의 가교결합이 바람직하다. 일부 경우에, 보다 높은 정도의 가교결합은 보다 긴 지연된 방출을 제공한다. 보다 높은 정도의 가교결합은 보다 단단한 하이드로겔 및 약물이 전달되는 보다 긴 기간을 제공할 수 있다.
- [1525] 어떠한 비율의 중합체 대 가교결합체(예를 들면, 메타크릴성 무수물)를 사용하여 바람직한 특성을 지닌 하이드로겔을 생성할 수 있다. 예를 들면, 중합체 대 가교결합체의 비는 예를 들면, 8:1, 16:1, 24:1, 또는 32:1일 수 있다. 예를 들면, 하이드로겔 중합체가 젤라틴이고 가교결합체가 메타크릴레이트인 경우, 8:1, 16:1, 24:1, 또는 32:1 메타크릴성 무수물:젤라틴의 비가 사용될 수 있다.
- [1526] **V. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 약제물의 치료학적 용도**
- [1527] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 사용하여 대사 상태 또는 장애를 치료하거나, 진단하거나 개선시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, 치료될 대사 장애는 당뇨병, 예를 들면, 제2형 당뇨병이다. 다른 구현예에서, 대사 상태 또는 장애는 비만이다. 다른 구현예에서, 대사 상태 또는 장애는 이상지질혈증, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준 또는 당뇨병성 신증이다. 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 사용하여 치료 또는 개선될 수 있는 대사 상태 또는 장애는, 인간 대상체가 125 mg/dL 또는 그 이상, 예를 들면, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 또는 200 mg/dL 이상의 공복 혈당 수준을 갖는 상태를 포함한다. 혈당 수준은 식이 또는 절식 상태, 또는 임의의 상태에서 측정할 수 있다. 대사 상태 또는 장애는 또한, 대상체가 대사 상태로 발전할 위험이 증가된 상태를 포함할 수 있다. 인간 대상체의 경우, 이러한 상태는 100mg/dL의 공복 혈당 수준을 포함한다. GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 상태는 또한 문헌(참고: American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes Care-2011, American Diabetes Association, Diabetes Care Vol. 34, No. Supplement 1, S11-S61, 2010)에서 찾을 수 있다.
- [1528] 제2형 당뇨병, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 이상지질혈증, 비만 또는 당뇨병성 신증과 같은 대사 장애 또는 상태는 치료학적 유효량의 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 치료할 수 있다. 투여는 본원에 기술된 바와 같이 예를 들면, 정맥내(IV) 주사, 복강내(IP) 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 또는 정제 또는 액체 제형 형태로 경구적으로 수행할 수 있다. 일부 상황에서, 치료학적으로 유효하거나 바람직한 투여량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 임상상에 의해 결정될 수 있다. 치료학적 유효 투여량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체가 다른 치료제와 함께 투여되는 여부에 상관없이, 그 중에서도 투여 스케줄, 투여된 제제의 단위 투여량, 수용체의 면역 상태 및 건강에 의존할 것이다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "치료학적 유효 투여량"은 치료되는 질병 또는 장애의 증상의 개선 또는 경감을 포함하는, 연구자, 의학적 의사, 또는 다른 임상가가 고려하는 조직 시스템, 동물, 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 양, 즉, 하나 이상의 바람직한 생물학적 또는 의학적 반응의 관찰가능한 수준을 뒷받침하는, 예를 들면, 혈당, 인슐린, 트리글리세라이드, 또는 콜레스테롤 수준을 저하시키거나; 체중을 감소시키거나; 또는 글루코스 내성, 에너지 소비, 또는 인슐린 민감성을 증진시키는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 양을 의미한다.

- [1529] 치료학적 유효량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 또한 바람직한 결과와 함께 변할 수 있음에 주목한다. 따라서, 예를 들면, 낮은 수준의 혈당에 나타내어지는 상황에서, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 투여량은, 비교적 낮은 수준의 혈당이 바람직한 투여량보다 상응하게 더 높을 것이다. 역으로, 보다 높은 수준의 혈당이 나타내어지는 상황에서 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 투여량은, 비교적 보다 높은 수준의 혈당이 바람직한 투여량보다 상응하게 더 낮을 것이다.
- [1530] 다양한 구현예에서, 대상체는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체로 치료될 수 있는 100 mg/dL 이상의 혈당 수준을 갖는 인간이다.
- [1531] 하나의 구현예에서, 본 개시사항의 방법은 대상체에서 글루코스, 인슐린, 콜레스테롤, 지질과 같은 하나 이상의 대사적으로-관련된 화합물의 기본선 수준을 우선 측정함을 포함한다. 이후에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여한다. 바람직한 기간 후, 대상체에서 하나 이상의 대사적으로 관련된 화합물(예를 들면, 혈당, 인슐린, 콜레스테롤, 지질)의 수준을 다시 측정한다. 2개 수준을 이후에 비교하여 대상체에서 대사적으로 관련된 화합물에 있어서의 상대적인 변화를 측정할 수 있다. 이러한 비교 결과에 따라 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물의 다른 투여량을 투여하여 하나 이상의 대사적으로 관련된 화합물의 바람직한 수준을 달성할 수 있다.
- [1532] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물은 다른 화합물과 함께 동시-투여될 수 있음에 주목한다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체와 동시-투여되는 화합물의 실제 및 특성은 치료되거나 개선되는 상태의 특성에 의존할 것이다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물과 함께 투여될 수 있는 화합물의 예의 비-제한적인 목록은 로지글리티존, 피오글리티존, 레파글리니드, 나테글리티니드, 메트포르민, 엑세나티드, 스티아글립틴, 프라글립틴, 글리피지드, 글리메프리리데아카르보스, 및 미글리톨을 포함한다.
- [1533] **VI. 키트**
- [1534] 개제된 방법을 실시하기 위한 키트가 또한 제공된다. 이러한 키트는 멸균 용기 속에 제공될 수 있는, 본원에 제공된 펩타이드 또는 단백질을 암호화하는 핵산, 이러한 핵산을 포함하는 벡터 및 세포, 및 이러한 핵산-함유 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는, 본원에 기술된 것과 같은 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 임의로, 대사 장애의 치료시 제공된 약제학적 조성물을 사용하는 방법에 대한 지시사항이 또한 포함될 수 있거나 환자 또는 의학적 서비스 제공자에게 이용가능하게 제조될 수 있다.
- [1535] 하나의 구현예에서, 키트는 (a) 치료학적 유효량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 (b) 약제학적 조성물을 위한 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 또한 이의 사용을 위한 지시사항을 포함할 수 있으며; 당해 지시사항은 치료되는 정확한 대사 장애에 대해 조절될 수 있다. 지시사항은 키트에 제공된 물질의 용도 및 특성을 기술할 수 있다. 특정의 구현예에서, 키트는, 환자가 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 또는 당뇨병성 신증과 같은 대사 장애를 치료하기 위해 투여를 수행하기 위한 지시사항을 포함한다.
- [1536] 지시사항은 종이 또는 플라스틱 등과 같은 기재에 인쇄될 수 있고, 패키지 삽입물과 같은 키트내에, 키트의 용기 또는 이의 성분(예를 들면, 포장과 관련됨) 등의 표지에 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 지시사항은 적합한 컴퓨터 판독가능한 저장 매체, 예를 들면, CD-ROM, 디스켓 등에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 존재한다. 여전히 다른 구현예에서, 실제 지시사항은 키트내에 존재하지 않지만, 인터넷을 통하는 것과 같은, 원격 공급원으로부터 지시사항을 획득하기 위한 수단이 제공된다. 이러한 구현예의 예는, 지시사항을 볼 수 있고/있거나 이로부터 지시사항을 다운로드받을 수 있는 웹 주소를 포함하는 키트이다.
- [1537] 종종 키트의 일부 또는 모든 성분이 적합한 포장 속에 포장되어 멸균성을 유지하는 것이 바람직할 것이다. 키트의 성분은 키트 봉쇄 성분(kit containment element) 속에 포장되어 단일의, 취급이 용이한 단위를 제조할 수 있으며, 여기서 키트 봉쇄 성분, 예를 들어, 박스 또는 유사한 구조는 예를 들면, 키트의 성분중 일부 또는 모두의 멸균성을 추가로 보존하기 위하여 기밀 용기(airtight container)일 수 있거나 용기가 아닐 수 있다.
- [1538] **실시예**
- [1539] 수행된 실험 및 달성된 결과를 포함하는, 하기 실시예는 단지 설명적 목적을 위해 제공되며 본 발명을 제한하는

것으로 해석되지 않아야 한다.

#### [1540] 실시예 1

#### [1541] Fc-GDF15 분자의 제조

[1542] knob/holeFc, HemiFc, 하전된 쌍(delHinge) Fc 및 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클램프 Fc 서열과의 GDF15 융합체를 혈청이 없는, 현탁액 적응된 CHO-K1 세포주에서 안정하게 발현시켰다. GDF15-Fc 분자를 푸로마이신 내성을 함유하는 안정적인 발현 벡터내로 클로닝하는 한편 Fc쇄는 하이그로마이신 발현 벡터(제조원: Selexis, Inc.)내로 클로닝하였다. 플라스미드를 리포펙타민 LTX를 사용하여 1:1 비에서 형질감염시키고 세포를 형질감염후 2일째에 10 ug/mL의 푸로마이신 및 600 ug/mL의 하이드로마이신을 함유하는 적절한 성장 배지 속에서 선택하였다. 배지를 선택 동안 주당 2회 교환하였다. 세포가 약 90% 생존률에 이르면, 이들을 공급배치(fedbatch) 생성 수행을 위해 규모를 확장시켰다. 세포를 적절한 성장 배지 속에서 1e6/mL로 씨당(seeding)하고 3, 6, 및 8일째에 공급하였다. 세포에 의해 생성된 조건화된 배지(CM)를 10일째에 수거하여 정화하였다. 종점 생존능은 전형적으로 90% 초과였다.

[1543] Fc-GDF15 정화되고, 조건화된 배지를 2-단계 크로마토그래피 과정을 사용하여 정제하였다. 대략 5L의 CM을 돌베코 인산염 완충된 염수(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline: PBS)로 미리 평형화시킨 GE MabSelect SuRe 컬럼에 직접 적용시켰다. 결합된 단백질을 3회의 세척 단계를 거쳤다: 첫째로, 3개 컬럼 용적(CV)의 PBS; 다음에 1 CV의 20mM 트리스, 100mM 염화나트륨, pH 7.4; 및 마지막으로, 3 CV의 500mM의 L-아르기닌, pH 7.5. 이들 세척 단계는 결합하지 않거나 약하게 결합된 배지 성분 및 숙주 세포 불순물을 제거한다. 이후에, 컬럼을 5 CV의 20mM 트리스, 100mM 염화나트륨으로 UV 흡광도를 기본선으로 되돌리는 pH 7.4에서 재-평형화시켰다. 바람직한 단백질을 100mM 아세트산으로 pH 3.6에서 용출시키고 대량 수집하였다. 단백질 혼주물(pool)을 5.0 내지 5.5의 pH 범위내로 1M 트리스-HCl, pH 9.2를 사용하여 신속하게 적정시켰다.

[1544] pH 조절된 단백질 혼주물을 이후에 20mM MES로 pH 6.0에서 미리 평형화시킨 GE SP 세파로즈 HP 컬럼 위에 로딩하였다. 결합된 단백질을 이후에 5 CV의 평형 완충액으로 세척하고, 최종적으로 20 CV, 0 내지 50%의 선형 구배의 0 내지 400mM 염화나트륨에 걸쳐 20 mM MES 속에서 pH 6.0으로 용출시켰다. 분획을 용출 동안 수집하고 분석적 크기-배제 크로마토그래피(Superdex 200)로 분석하여 균질한 생성물을 위해 혼주시키기 위한 적절한 분획을 측정하였다. SP HP 크로마토그래피를 유리된 Fc, 클립된 중, 및 Fc-GDF15 다량체와 같은 생성물-관련된 불순물을 제거한다.

[1545] SP HP 혼주물을 이후에 10mM 아세트산나트륨, 5% 프롤린, pH 5.2내로 투석에 의해 완충제 교환하였다. 이를 대략 15mg/ml로 사르토리우스 비바스핀(Sartorius Vivaspin) 20 텐킬로-달톤(Tenkilo-Dalton) 분자량 컷-오프 원심분리 장치를 사용하여 농축시켰다. 최종적으로, 이를 멸균 여과하고 정제된 Fc-GDF15 분자를 함유하는 수득되는 용액을 5°C에서 저장한다. 최종 생성물을 질량 분광 분석, 나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 전기영동 및 크기 배제 고 성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 실제 및 순도에 대해 평가하였다.

[1546] 위에서 기술된 정제 방법을 사용하여 DhMonoFc-GDF15 융합 단백질을 정제하였다. 그러나, H6D 돌연변이의 DhMonoFc-GDF15로의 첨가는, 가용성 응집체가 SP 용출물 속에 형성되도록 하였음을 발견하였다. 따라서, DhMonoFc-GFF15(H6D)의 정제는 추가의 SEC 단계(20mM 인산염, 250 mM NaCl, pH 6.8을 사용하는 Superdex 200)에 이어, Q-세파로즈 HP 상에서의 로딩(loading) 및 20mM 트리스, pH 8.5 속에서 0 내지 0.6M NaCl의 구배를 사용하는 용출을 포함하였다.

#### [1547] 실시예 2

#### [1548] GDF15-HSA 및 DhMonoFc 분자의 제조

[1549] HSA 및 DhMonoFc 서열과의 GDF15 융합체를 CHO-S 세포(제조원: Invitrogen)내에서 안정하게 발현시켰다. 단독 이량체를 생성하는 각제물 각각에 대해, 암호화 서열을 푸로마이신 내성을 함유하는 안정적인 발현 벡터(제조원: Selexis, Inc.)내로 클로닝하였다. HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15 이중이량체의 경우에, HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15 융합 서열을 푸로마이신 내성을 함유하는 발현 벡터내로 클로닝하고 GDF15 서열을 하이그로마이신 내성을 함유하는 발현 벡터내로 클로닝하였다. CHO-S 모 세포를 8mM L-글루타민이 보충된 CD-CHO 배지(제조원: Invitrogen) 속에 유지시키고 4 μg의 플라스미드 DNA로 리포펙타민 LTX 형질감염 키트(제조원: Invitrogen)를 사용하여 제조업자의 지시사항에 따라 형질감염시켰다. HSA-(G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub>-GDF15:GDF15 이중이량체의 경우에, 2개의 플라스미드를 형질감염 전에 1:1의 비로 혼합하였다. 안정한 세포주를 10 μg/mL의 푸로마이신(단독이량체) 또는 10 μg/mL의 푸로마이신

및 400  $\mu\text{g/mL}$ 의 하이그로마이신(이종이량체)을 사용하여 선택하였다. Vi-세포 계수기(제조원: Beckman Coulter)를 사용하여 >90% 생존률로 정의된, 회수시, 안정한 CHO-S 세포주를 증식시켜 WAVE 생물반응기(제조원: GE Healthcare) 속에서 진탕 플라스크 속에서 배취 생성 또는 공급배취 생성을 씨딩(seeding)하기 위해 사용하였다. 공정 둘 다는 생성 배지 속에서  $1\text{e}6$ 의 생존 세포/mL에서 씨딩하였다. 배취 생성물은 6일째에 원심분리로 수거한 반면, 공급배취 생성은 3, 6 및 8일 째에 공급하였다. 세포에 의해 생성된 CM은 10일째에 원심분리로 수거하고 정화하였다.

[1550] HSA-GDF15 융합 단백질을 정화된 조건화된 배지로부터 2회의 크로마토그래피 단계를 사용하여 정제하였다. HSA-GDF15 융합 단백질을 함유하는 정제된 조건화된 배지를 20mM 인산염, 150mM NaCl pH 7.4로 평형화시킨 키브라콘 블루 세파로즈(Cibracon Blue Sepharose) HP 컬럼에 적용하였다. 다음에 컬럼을 평형 완충제로 기본선 자외선(UV) 수준이 수득될 때까지 세척하였다. 생성물 및 오염물을 20mM 인산염으로 용출시키고, 2M NaCl 완충제 및 용출물을 수집하고 코마시에(Coomassie)-염색된 SDS-PAGE(나트륨 도데실 설페이트 폴리알킬아미드 겔 전기영동)로 검정하여 어느 용출물 분획이 HSA-GDF15 융합 단백질의 예측된 분자량에서 이주하는 폴리펩타이드를 함유하는지를 확인하였다. 블루 세파로즈 단계 후에, 생성물을 함유하는 혼주된 분획을 10mM 트리스, pH 8.0에 대해 투석하였다. 투석 단계는 음이온 교환 크로마토그래피 수지에 적용하는 경우 HSA-GDF15 융합 단백질의 결합을 허용하였다. 최종 크로마토그래피 단계는 선형 구배(10mM 트리스 pH 8.0 속에서 0 내지 0.6M NaCl)를 적용하여 결합된 융합 단백질을 용출시키는 Q-세파로즈 HP이었다. Q-세파로즈 HP로부터의 용출물을 분획으로서 수집한 후 SDS-PAGE 및 분석적 크기 배제 크로마토그래피로 분석하여 혼주하기에 적절한 분획을 측정하였다. LCMS 및 SDS-PAGE를 수행하여 각각의 단백질의 실체를 확인하였다. 수득되는 혼주물을 10mM 아세트산나트륨, 9% 슈크로스 pH 4.5내로 투석함으로써 완충제 교환하고, 멸균 여과하고, 최종적으로 5°C에서 저장하거나 동결시켰다.

[1551] DhMonoFc-GDF15 융합 단백질을 다른 Fc-GDF15 융합 단백질을 위해 실시예 2에서 상기 설정된 바와 같이 정제하였다.

### [1552] 실시예 3

### [1553] Fc 융합 GDF15 폴리펩타이드 및 HSA 융합 GDF15 폴리펩타이드에 의한 과식증 ob/ob 마우스에서 식품 섭취의 억제

[1554] GDF15는 과식증 ob/ob 마우스에서 식품 섭취를 감소시키며, 식품 섭취 감정을 사용하여 상이한 형태의 GDF15 유사체의 효능을 평가하였다. 마우스내에서 인간 GDF15 폴리펩타이드의 반감기는 대략 3시간인 것으로 관찰되므로, Fc 융합 전략을 사용하여 단백질 반감기를 연장시켰다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 다량체를 생성시키고, 다량체를 과식증 랩틴-결핍증 ob/ob 마우스내로 도입하고, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 특수한 다량체가 이들 동물에서 식품 섭취를 억제하는 능력을 측정함으로써 생체내 활성에 대해 분석하였다. 시험할 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 다량체를 7 내지 8주령의 ob/ob 마우스(제조원: Jackson Laboratory)내로 0일째에 4 내지 5pm으로 피하 주사하였다. 동물을 주사 후 식품을 예비측정한 우리에 이전시키고, 식품 섭취를 다음날 오전 9 내지 10시에 측정하였다.

[1555] 대표적인 실험의 결과는 도 6 내지 53에 제공된다. 이들 실험은, GDF15 영역을 포함하는 기술된 다량체가 천연의 성숙한 hGDF15 단독이량체의 것보다 더 큰 효능으로, ob/ob 마우스에서 식품 섭취에 있어서의 감소를 나타냄을 입증한다.

### [1556] 실시예 4

### [1557] DIO 마우스에서 GDF15 작제물의 만성적 효능

[1558] GDF15 영역을 포함하는 특성의 다량체를 DIO 마우스에 주당 1회 만성적으로 및 피하적으로 투여하였다. 작제물은 체중, 혈당 수준 및 글루코스 내성, 혈청 인슐린 수준, 혈청 콜레스테롤 수준, 혈청 트리글리세라이드 수준 및 경구 지질 내성을 포함하는 다양한 대사 매개변수를 개선시키는데 있어서의 효능을 입증한다.

### [1559] 실시예 5

### [1560] GDF15 작제물의 생체내 활성

[1561] 수컷 C57B1/6에게 60% 고 지방 식이를 15주 동안 공급하고 각각의 그룹에 대해 상이한 치료 그룹으로 나누어 동일한 치료전 체중, 글루코스, 인슐린, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준을 갖도록 하였다. 동물에게 단백질 또는 비히클 완충제를 5주 동안 매주 피하 투여하였다. 3개의 상이한 투여량 수준: 10, 1, 0.1nmol/kg을 단백질에 대해 선택하였으며, 이는 1.25, 0.125, 0.0125mg/kg과 동등하다. 연구는 28일째에 마지막 투여량과 함께 5주



동안 수행하였다.

[1562] 체중을 치료 5주 동안 매주 측정하고 약물을 세척하였다. 1회의 경구 글루코스 내성 시험(OGTT)을 4시간 동안 절식된 동물에서 제1 단백질 주사 후 2주째에 수행하였다. 다른 경구 글루코스 내성 시험(OGTT)을 16시간 동안 절식된 동물에서 제1 단백질 주사 후 5주째에 수행하였다. OGTT에서, 동물에게 2g/kg의 글루코스 용액을 경구 투여하고, 글루코스 수준을 AlphaTRAK 혈당측정기(제조원: Abbott)를 사용하여 0, 15, 30, 60, 120분에서 측정하였다. OGTT 동안 글루코스 수준의 곡선하 면적(AUC)을 계산하여 상이한 치료 그룹의 글루코스 내성과 비교하였다. 혈청 시료를 제1 단백질 주사 후 3주째에 수집하고 인슐린, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준, 및 시험 제품의 수준을 측정하는데 사용하였다. 인슐린 수준은 면역검정 키트(제조원: Alpcor)를 사용하여 측정하였다. 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준은 효소 검정(제조원: Wako)을 사용하여 측정하였다.

[1563] 결과는 도 54 내지 도 59(별표는 통계적 유의성을 나타낸다)에 나타낸다. 이들 실험은, GDF15 영역을 포함하는 기술된 다량체가 OGTT 동안 글루코스 수준의 AUC를 감소시키고(도 55 및 59), 체중을 감소시키며(도 54), 인슐린 수준을 감소시키고(도 56), 콜레스테롤을 감소시키며(도 58) 트리글리세라이드를 감소시킴(도 57)을 나타낸다.

[1564] 실시예 6

[1565] **GDF15 작제물의 열 안정성**

[1566] 선택된 GDF15 작제물의 열 안정성을, 참조 세포와 샘플 세포 사이의 온도차를 연속적으로 측정하고 파워 단위에 대해 계산하는 MicroCal Capillary VP-DSC 시스템에서 차등 주사 열량계로 평가하였다. 당해 데이터 채널은 DP 신호, 또는 참조 세포와 샘플 세포 사이의 차등 파워로 언급된다. 단백질 분자의 비폴딩(unfolding)은 DSC 온도 기록도에서 흡열성 이진으로 나타나며 열 전이 중점(Tm)으로 특성화할 수 있다. 샘플을 10℃ 내지 100℃에서 60℃/시간의 가열 속도로 가열하였다. 스캔-전 시간은 15분이었으며 여과 기간은 10초였다. DSC 실험에 사용된 농도는 대략 1.0 mg/mL이었다. 기본선 교정 및 Tm 값의 측정을 위한 데이터 분석은 MicroCal Origin 7 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1567] 특히, DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체와 비교하고; DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체와 비교하며; DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체와 비교하고; DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체와 비교하였다. 결과는 도 61에 나타낸다. 이들 실험은, "Dh3CpmFc" 도메인이 상응하는 "DhCpmFc" 도메인보다 더 큰 안정성을 부여함을 입증한다.

[1568] 실시예 7

[1569] **Fc $\gamma$  수용체 결합 분석**

[1570] 선택된 GDF15 작제물을 Fc $\gamma$  수용체에 대한 이들의 결합 활성에 대해 BIA3000에서 분석하였다. 각각의 Fc $\gamma$  수용체를 항-his 항체 피복된 CM5 표면(RL ~ 200 RU에서 포획함)에서 포획하였다. GDF15 작제물을 샘플 완충제(0.1mg/ml BSA, 0.005% P20, PBS) 속에서 250nM로 희석하였다. 각각의 GDF15 작제물을 항-his 항체-포획된 Fc $\gamma$  수용체 표면 위에 50  $\mu$ L/분에서 3분 동안 주사하였다. 장치 수행 완충제(PBS 중 0.005% P20) 속에서 5분 해리 후, 각각의 Fc $\gamma$  수용체 표면을 8mM 글리신, pH 1.5, 1M NaCl를 30초 동안 주사한 후, 10mM 글리신, pH1.5로 30초 동안 주사하여 재생시켰다. 수득되는 센서그램을 BIAcore BIAevaluation(v. 4.1)를 사용하여 분석하였다. RU 단위의 결합 반응을 주사 종결 10초 전에 판독하였다.

[1571] 특히, Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIA 및 Fc $\gamma$ RIIA를 DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체, DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체; Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13)의 이량체; Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13)-Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체; Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D)의 이량체; 및 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체와 관련하여 측정하였다. 결과는 도 60에 나타낸다. 이들 실험은, "Dh3CpmFc" 도메인이 Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIIA 및 Fc $\gamma$ RIIA 결합을 필수적으로 제거함을 입증한다.

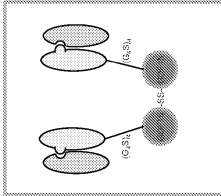
[1572] 본 발명을 다양한 구현예의 측면에서 기술하였지만, 변화 및 변형이 당해 분야의 숙련가에게 발생할 수 있다는 것이 이해된다. 따라서, 첨부된 특허청구범위는 청구되는 본 발명의 영역내에 있는 모든 이러한 균등한 변화를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 사용된 단락 제목은 단지 구조화 목적을 위해서이며 기술된 주제를 제

한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

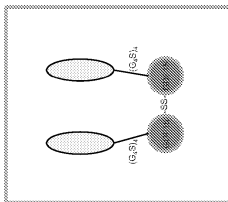
[1573] 본 출원에 인용된 모든 참고문헌은 어떠한 목적을 위해서도 본원에 참고로 표현하여 포함된다.

## 도면

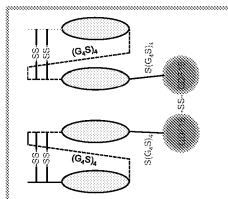
### 도면1



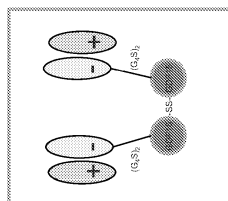
### 도면2



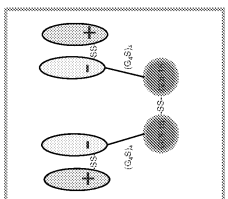
### 도면3



### 도면4

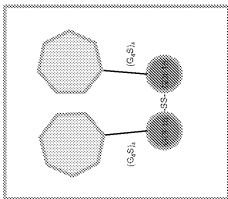


### 도면5

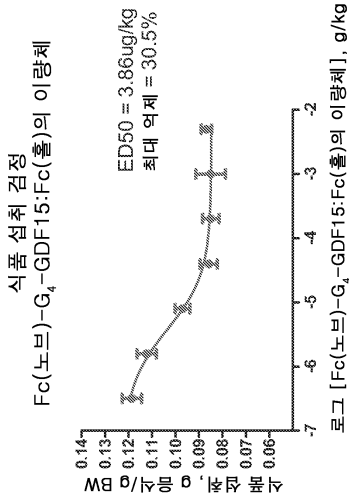




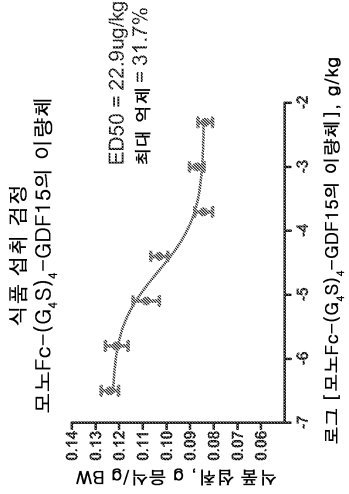
도면6



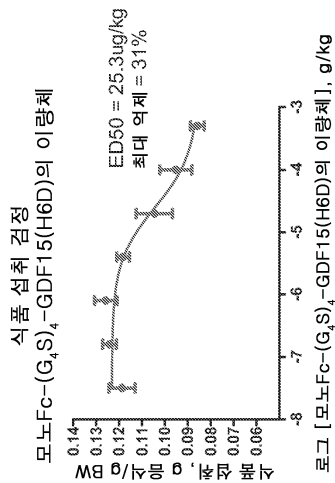
도면7



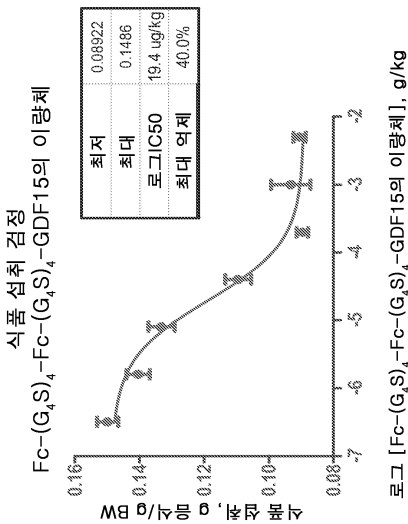
도면8



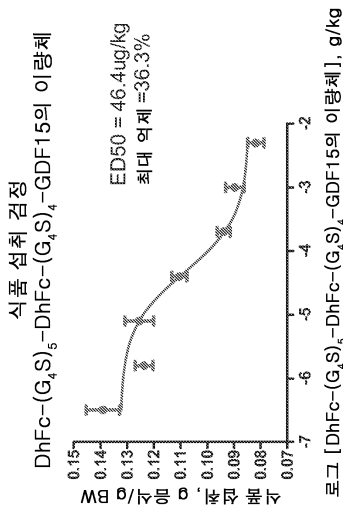
도면9



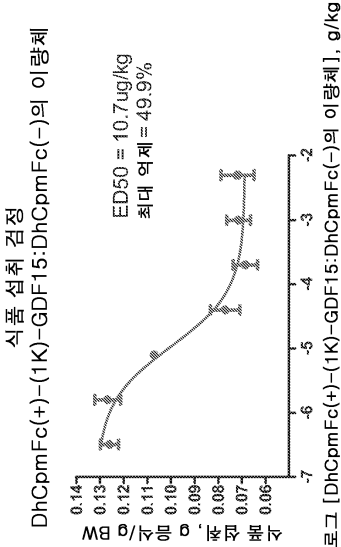
도면10



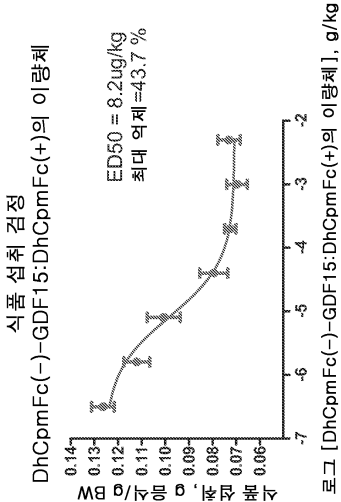
도면11



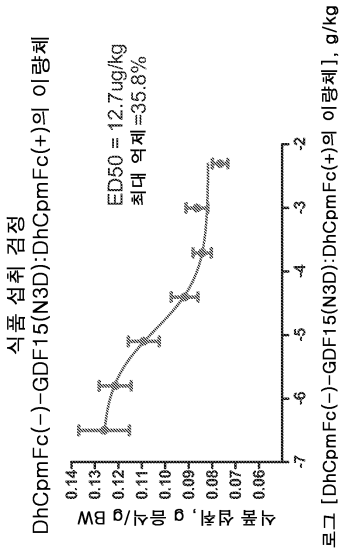
도면12



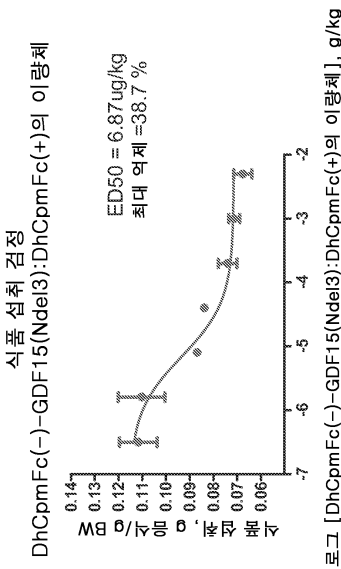
도면13



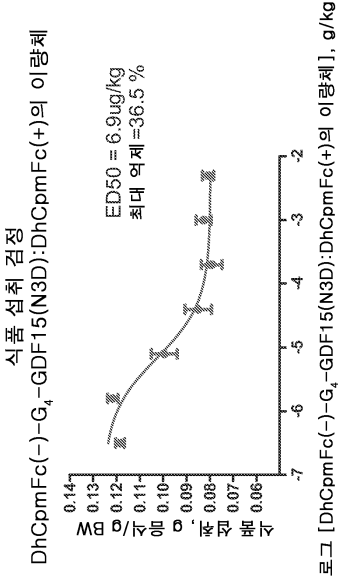
도면14



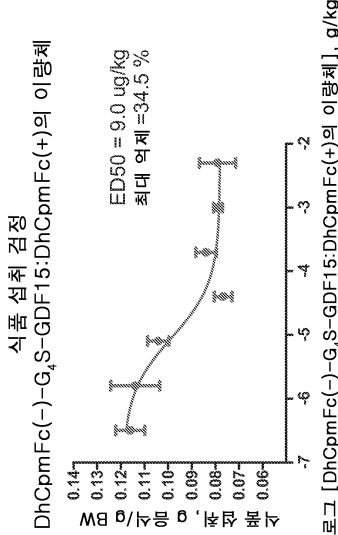
도면15



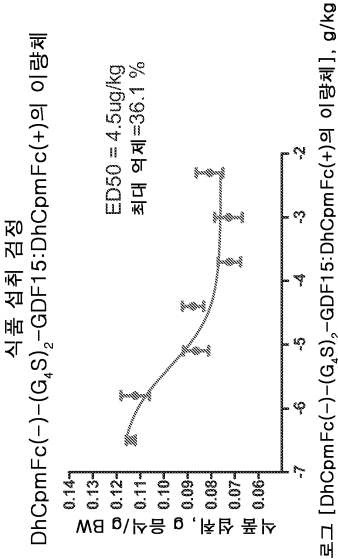
도면16



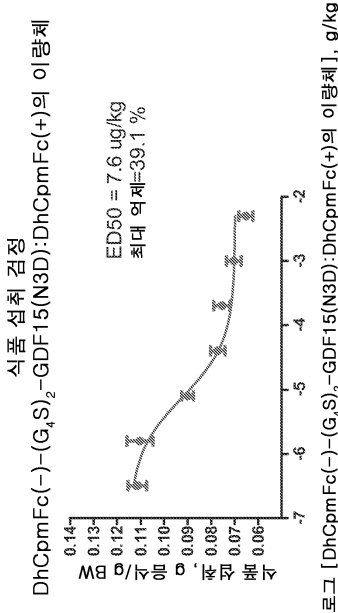
도면17



도면18

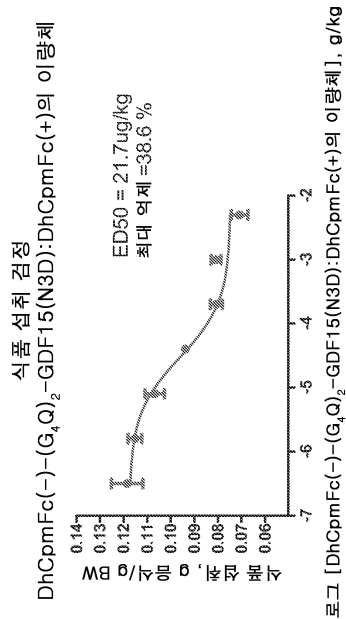


도면19

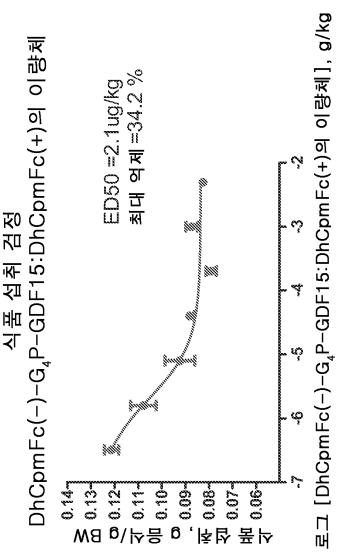




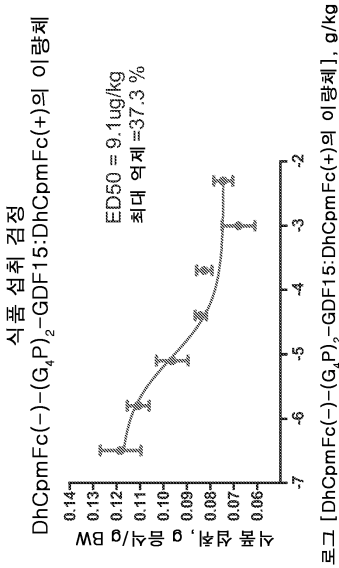
도면20



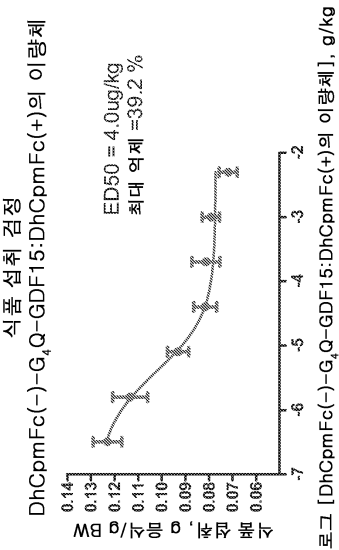
도면21



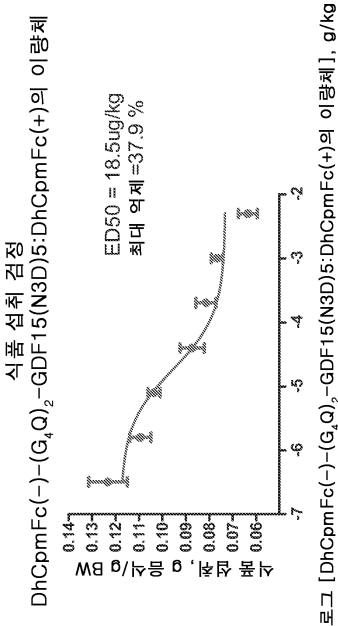
도면22



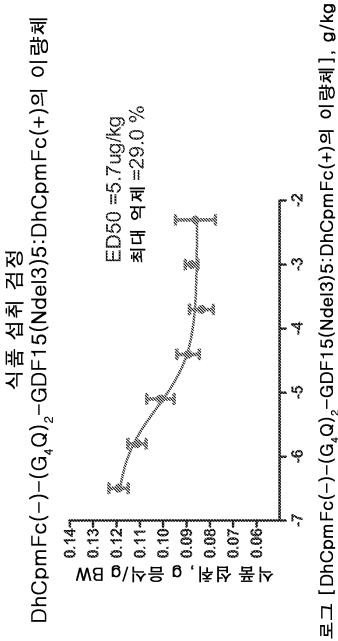
도면23



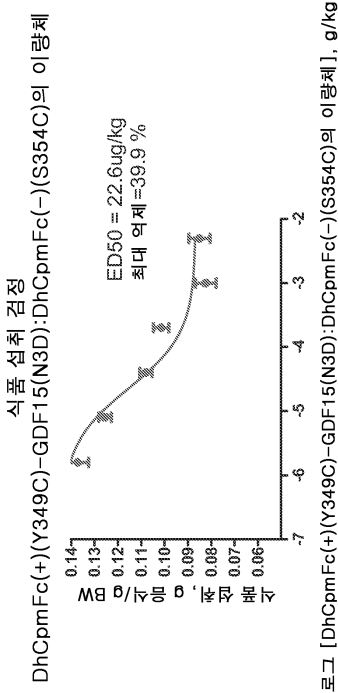
도면24



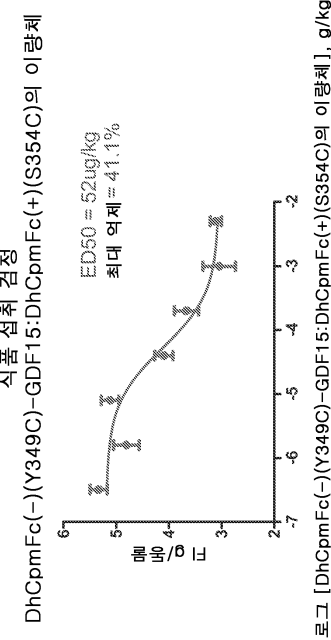
도면25



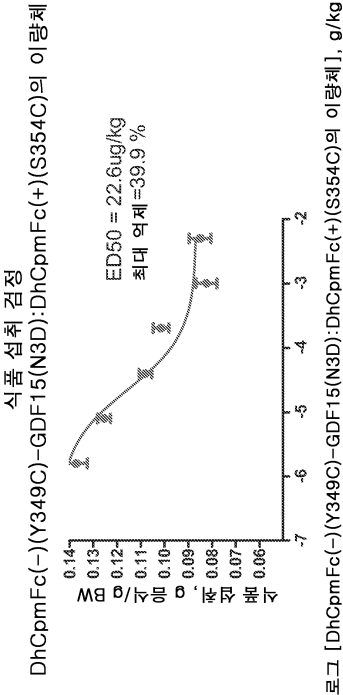
도면26



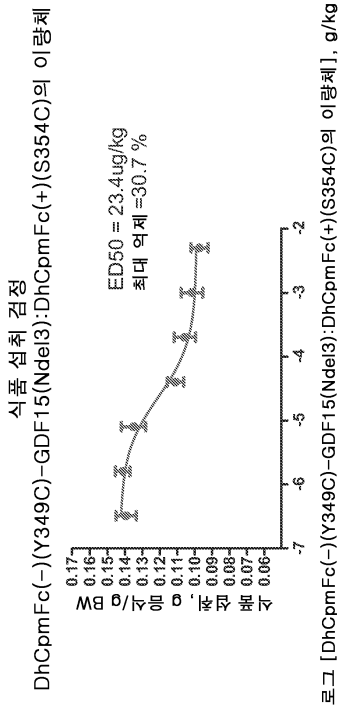
도면27



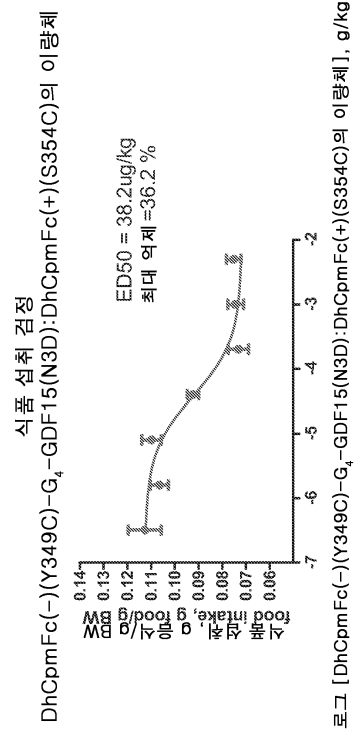
도면28



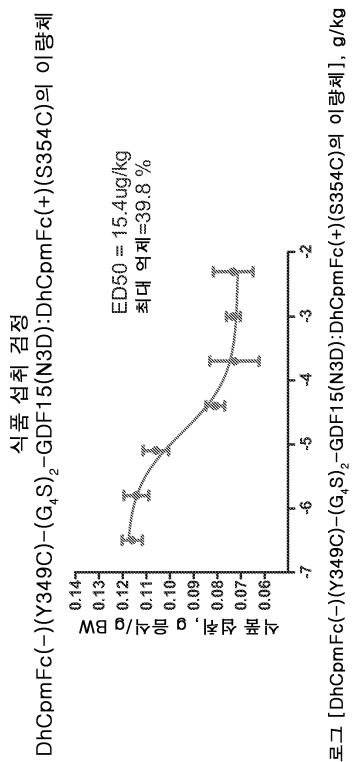
도면29



도면30

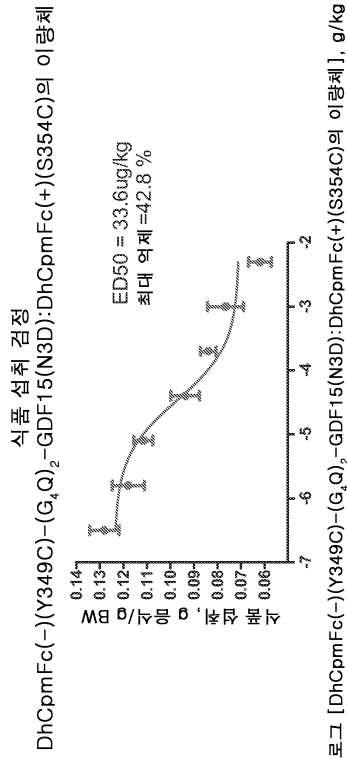


도면31

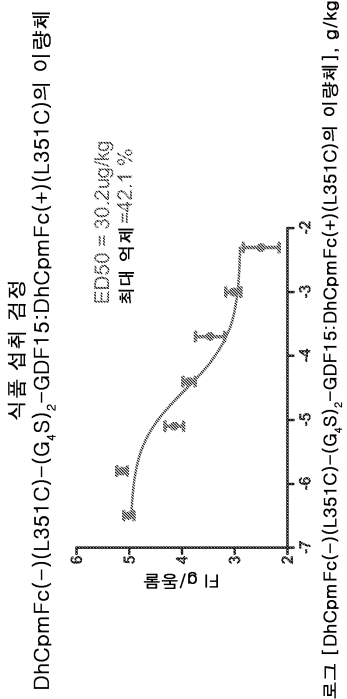




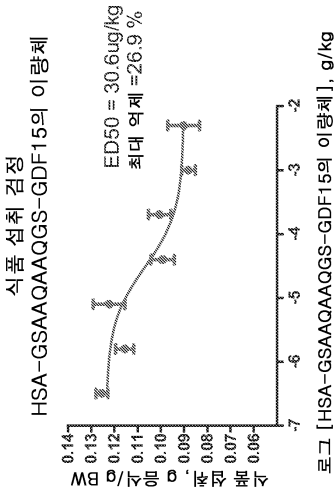
도면32



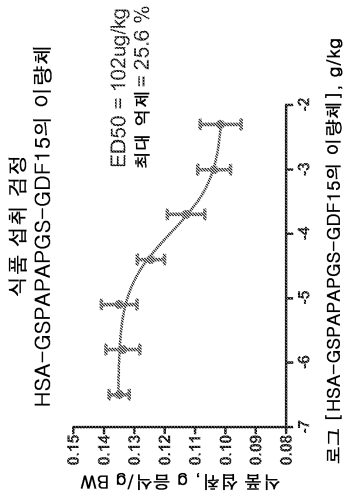
도면33



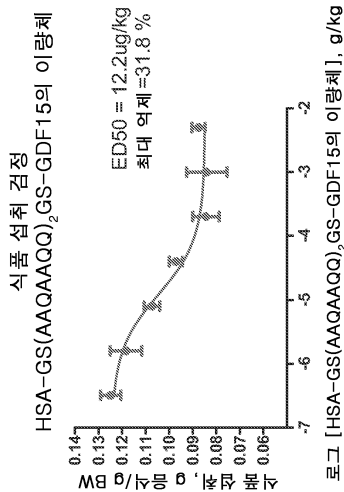
도면34



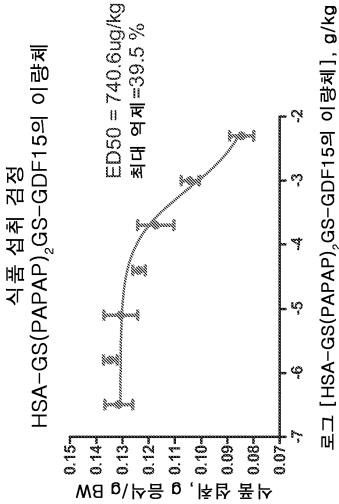
도면35



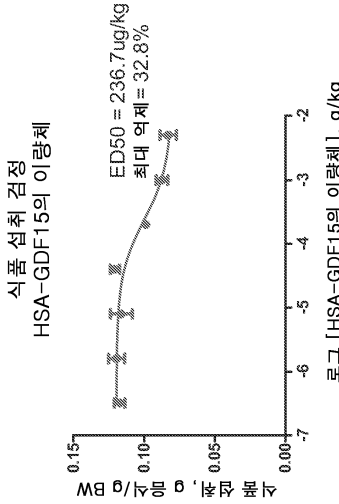
도면36



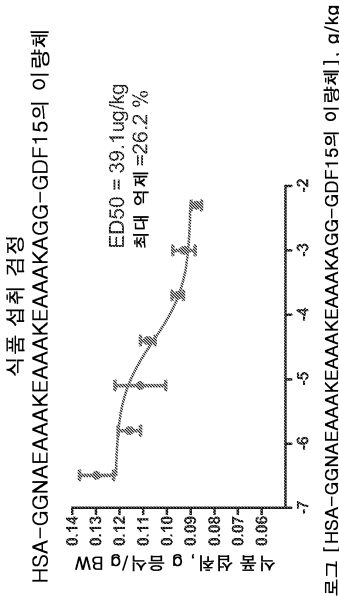
도면37



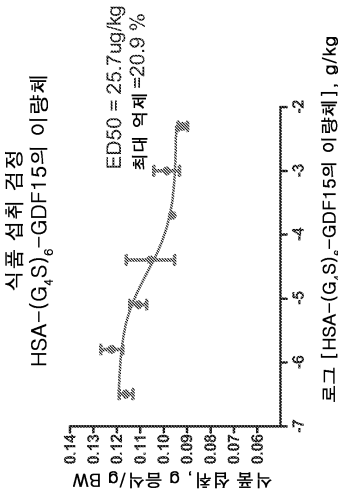
도면38



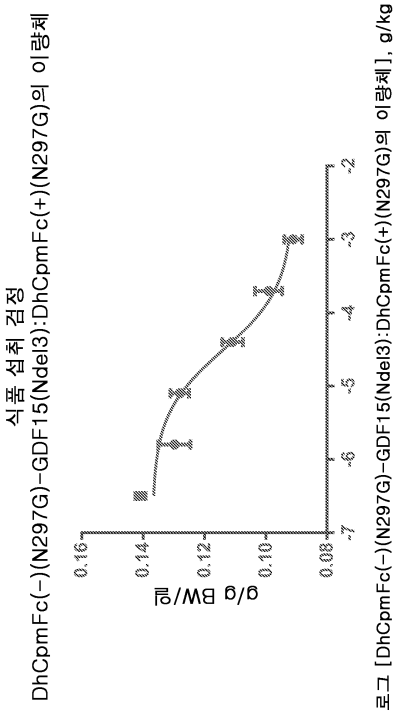
도면39



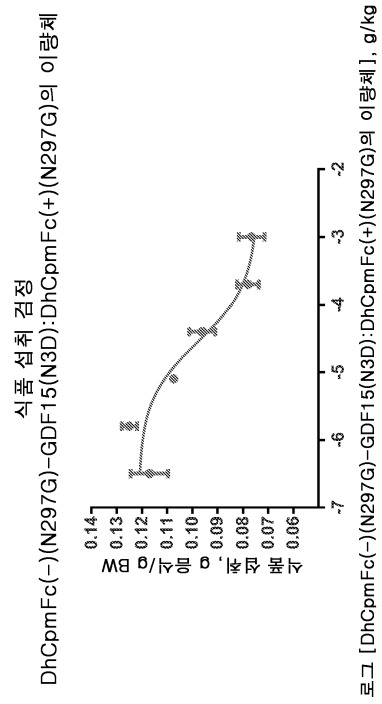
도면40



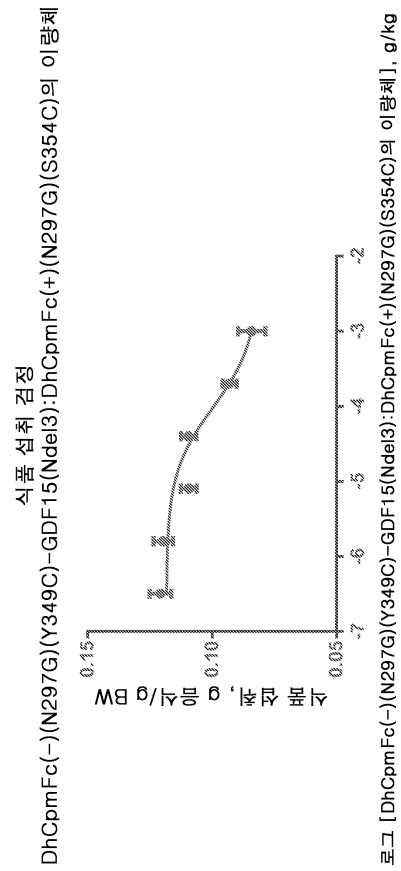
도면41



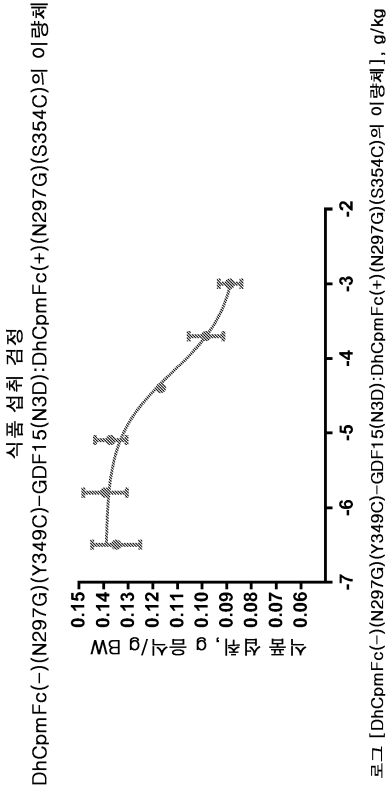
도면42



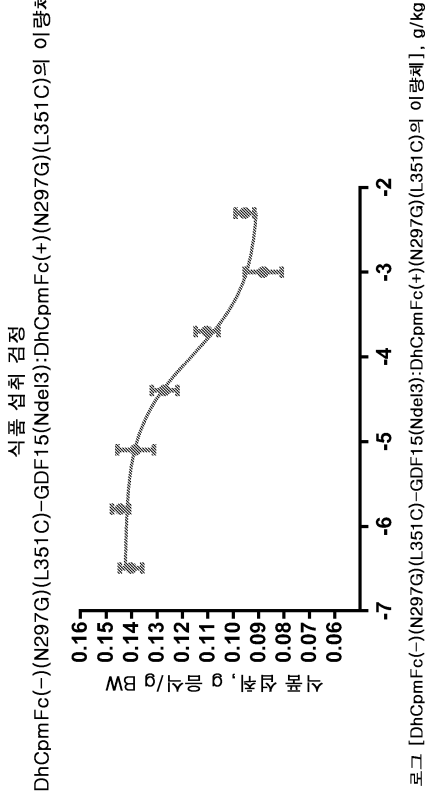
도면43



도면44

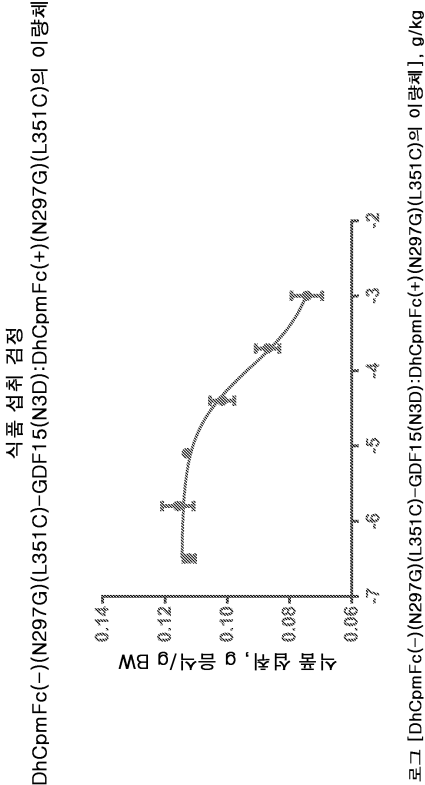


도면45

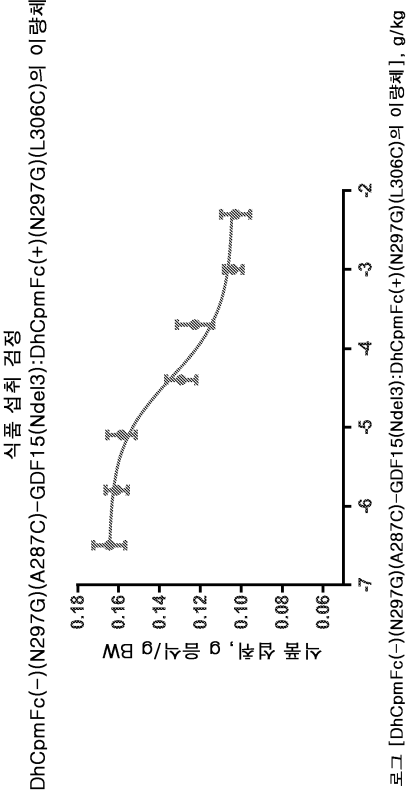




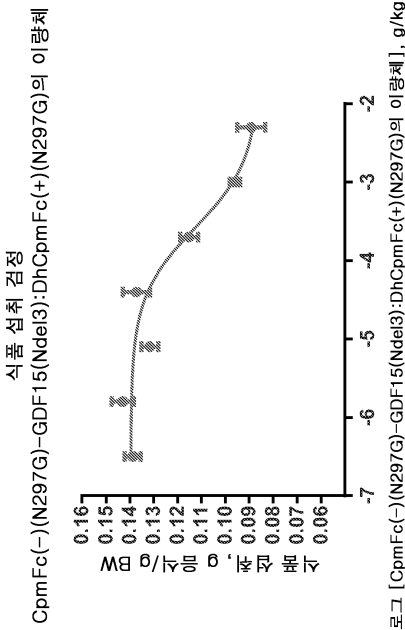
도면46



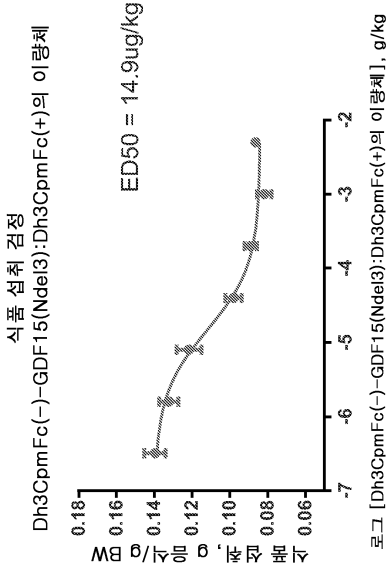
도면47



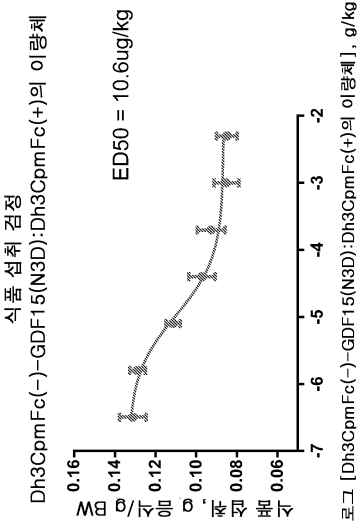
도면48



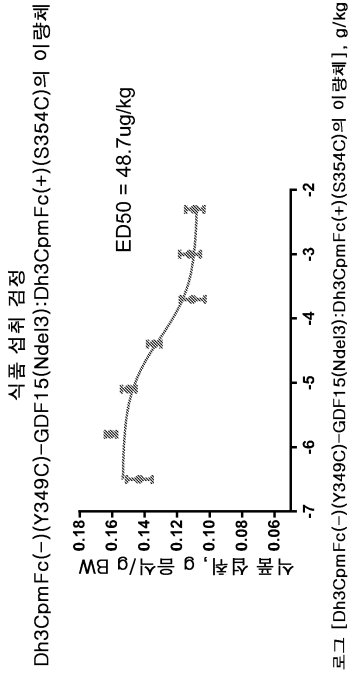
도면49



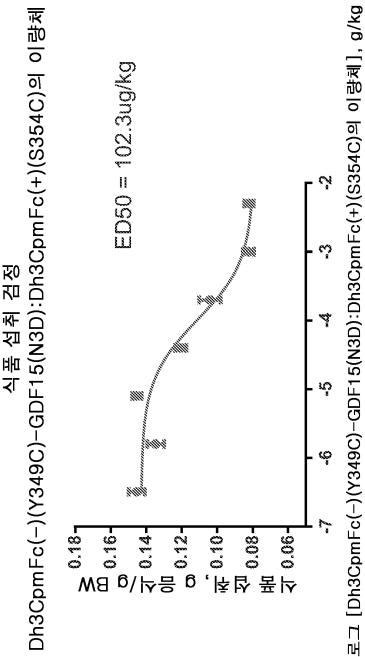
도면50



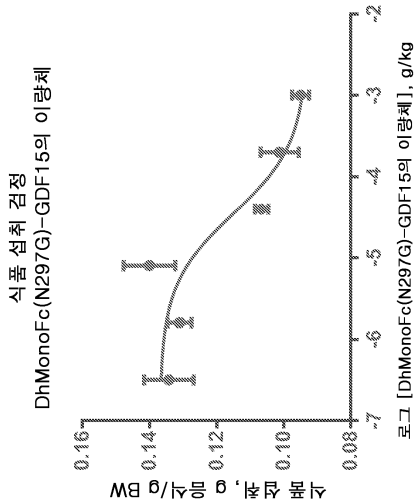
도면51



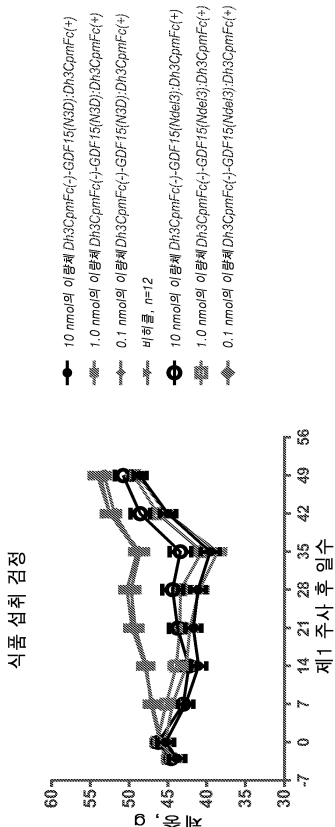
도면52



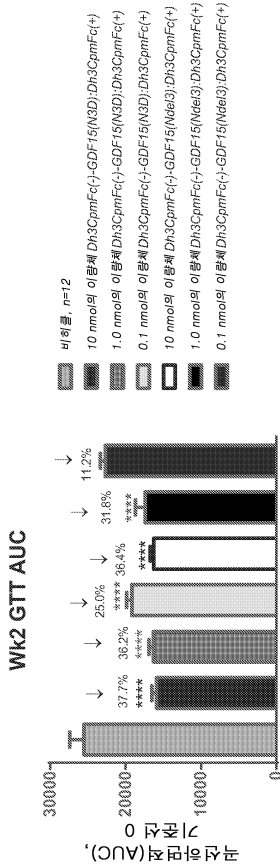
도면53



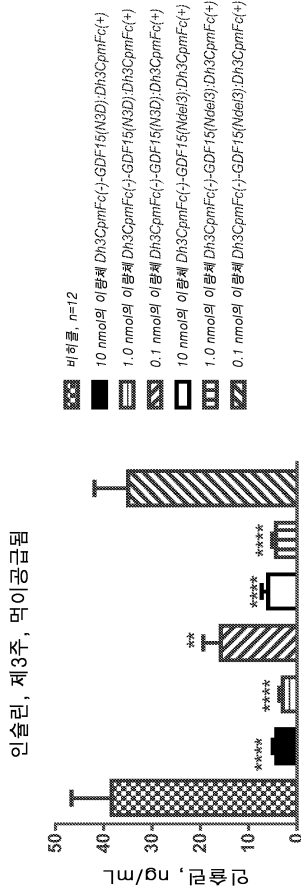
도면54



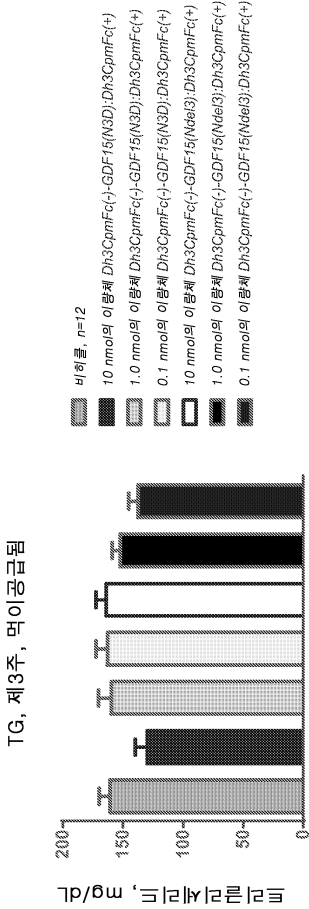
도면55



도면56

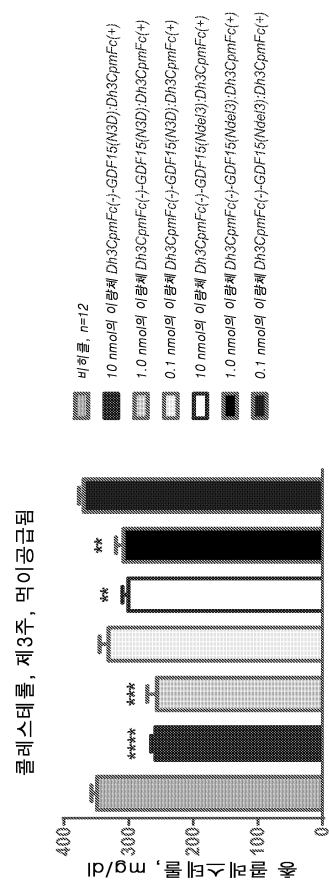


도면57

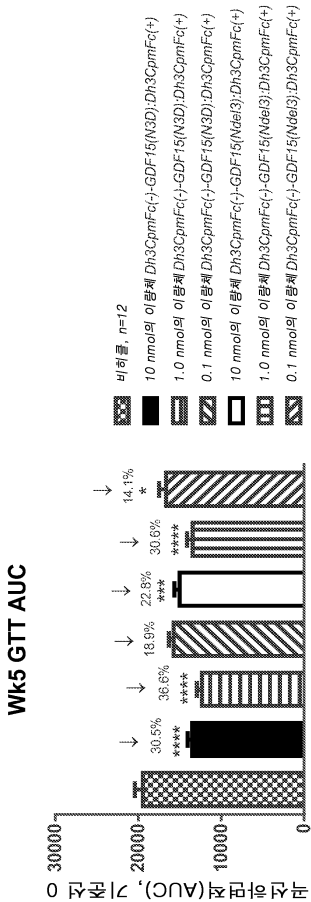




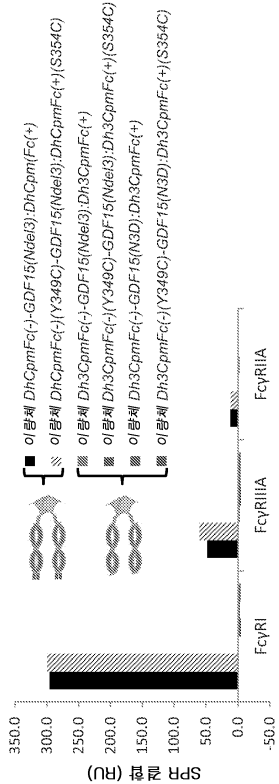
도면58



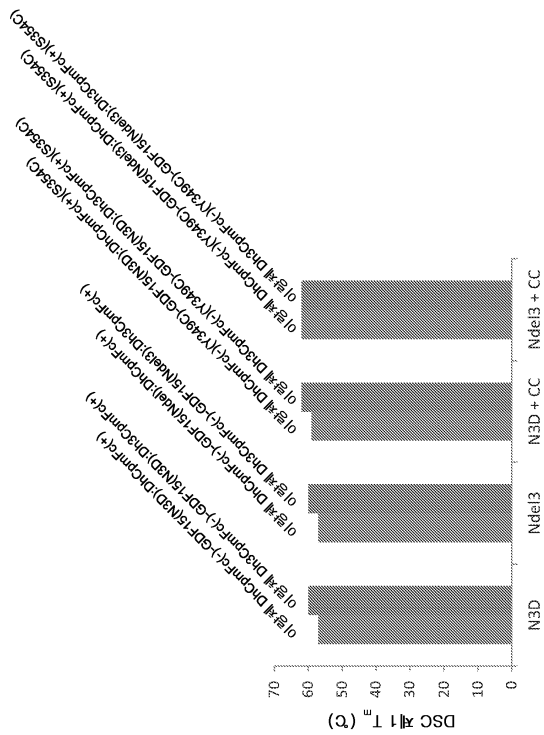
도면59



도면60



도면61



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

<120> GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF-15) CONSTRUCTS

<130> A-1850-WO-PCT

<140><141><150> 61/860,723

<151> 2013-07-31

<160> 305

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1

Arg Gly Arg Arg

1

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 2

Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg

1 5

<210> 3

<211> 927

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atgcccgggc aagaactcag gacggtgaat ggctctcaga tgctcctggt gttgctggtg | 60  |
| ctctcgtggc tgccgcatgg gggcgccctg tctctggccg aggcgagccg cgcaagtttc | 120 |
| ccgggacctc cagagttgca ctccgaagac tccagattcc gagagttgcg gaaacgctac | 180 |
| gaggacctgc taaccaggct gcgggccaac cagagctggg aagattcgaa caccgacctc | 240 |
| gtccccggcc ctgcagtccg gatactcacg ccagaagtgc ggctgggatc cggcggccac | 300 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ctgcacctgc gtatctctcg ggccgcccctt cccgaggggc tccccgaggc ctcccgcctt | 360 |
| caccgggctc tgttccggct gtccccgacg gcgtcaaggt cgtgggacgt gacacgaccg  | 420 |
| ctgcggcgtc agctcagcct tgcaagacct caggcgcccc cgctgcacct gcgactgtcg  | 480 |
| ccgccgccgt cgcagtcgga ccaactgctg gcagaatctt cgctcgcacg gccccagctg  | 540 |
| gagttgcact tgccggccga agccgccagg gggcgccgca gagcgctgc gcgcaacggg   | 600 |
| gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtcg   | 660 |
| gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc   | 720 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc | 780 |
| ctgcaccgcc tgaagccga cagggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat  | 840 |
| cccatgggtg tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg | 900 |
| ttagccaaag actgccactg catatga                                     | 927 |

<210> 4

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Pro Gly Gln Glu Leu Arg Thr Val Asn Gly Ser Gln Met Leu Leu

1 5 10 15

Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu

20 25 30

Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser

35 40 45

Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser

115 120 125

Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln

130 135 140

Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser

145 150 155 160

Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala

165 170 175

Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg

180 185 190

Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly

195 200 205

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly

210 215 220  
Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
225 230 235 240  
Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
245 250 255  
Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
260 265 270  
Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr

275 280 285  
Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
290 295 300  
Cys His Cys Ile

305

<210> 5

<211> 912

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 5

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atggccccgc ccgcgtcca ggcccagcct ccaggcggct ctcaactgag gttcctgctg   | 60  |
| ttcctgctgc tgttgctgct gctgctgtca tggccatcgc agggggacgc cctggcaatg  | 120 |
| cctgaacagc gaccctccgg cctgagtcc caactcaacg ccgacgagct acggggtcgc   | 180 |
| ttccaggacc tgctgagccg gctgcatgcc aaccagagcc gagaggactc gaactcagaa  | 240 |
| ccaagtctg acccagctgt ccggatactc agtccagagg tgagattggg gtcccacggc   | 300 |
| cagctgctac tccgcgtcaa ccgggcgtcg ctgagtcagg gtctccccga agcctaccgc  | 360 |
| gtgcaccgag cgctgctcct gctgacgccg acggcccgcc cctgggacat cactaggccc  | 420 |
| ctgaagcgtg cgctcagcct ccggggaccc cgtgctcccg cattacgcct gcgcctgacg  | 480 |
| ccgcctccgg acctggctat gctgcctctt ggccggcacgc agctggaact gcgcttacgg | 540 |
| gtagccgccg gcagggggcg ccgaagcgcg catgctcacc caagagactc gtgccactg   | 600 |
| ggtcgggggc gctgctgtca cttggagact gtgcaggcaa ctcttgaaga cttgggctgg  | 660 |
| agcgactggg tgctgtcccc gcgccagctg cagctgagca tgtgcgtggg cgagtgtccc  | 720 |

cacctgtatc gctccgcgaa cacgcatgcg cagatcaaag cacgcctgca tggcctgcag 780  
 cctgacaagg tgctgcccc gtgctgtgtc cctccagct acaccccggt ggttcttatg 840  
 cacaggacag acagtgggtg gtcactgcag acttatgatg acctggtggc cgggggctgc 900  
 cactgcgctt ga 912

<210> 6

<211> 303

<212> PRT

<213> Mus sp.

<

400> 6

Met Ala Pro Pro Ala Leu Gln Ala Gln Pro Pro Gly Gly Ser Gln Leu

1 5 10 15

Arg Phe Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Trp Pro

20 25 30

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro

35 40 45

Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu

50 55 60

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu

65 70 75 80

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu

85 90 95

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu

115 120 125

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala

130 135 140

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr

145 150 155 160

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu

165 170 175

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala



|                                                                    |     |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 180                                                                | 185 | 190 |
| His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu    |     |     |
| 195                                                                | 200 | 205 |
| Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val    |     |     |
| 210                                                                | 215 | 220 |
| Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys Val Gly Glu Cys Pro    |     |     |
| 225                                                                | 230 | 235 |
| His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu    |     |     |
| 245                                                                | 250 | 255 |
| His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser    |     |     |
| 260                                                                | 265 | 270 |
| Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser    |     |     |
| 275                                                                | 280 | 285 |
| Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala        |     |     |
| 290                                                                | 295 | 300 |
| <210> 7                                                            |     |     |
| <211> 840                                                          |     |     |
| <212> DNA                                                          |     |     |
| <213> Homo sapiens                                                 |     |     |
| <400> 7                                                            |     |     |
| ctgtctctgg ccgaggcgag ccgcgcaagt ttcccgggac cctcagagtt gcactccgaa  | 60  |     |
| gactccagat tccgagagtt gcggaaacgc tacgaggacc tgctaaccag getgcgggccc | 120 |     |
| aaccagagct ggggaagattc gaacaccgac ctctgtcccg cccctgcagt ccggatactc | 180 |     |
| acgccagaag tgcggctggg atccggcggc cacctgcacc tgcgtatctc tcgggccgcc  | 240 |     |
| cttcccgagg ggtccccga ggctccccgc cttcacgggg ctctgttccg getgtccccg   | 300 |     |
| acggcgtcaa ggtcgtggga cgtgacacga ccgctgcggc gtcagctcag ccttgcaaga  | 360 |     |
| ccccaggcgc ccgcgtgca cctgcgactg tcgccgccgc cgtcgcagtc ggaccaactg   | 420 |     |
| ctggcagaat ctctgtccgc acggccccag ctggagttgc acttgcggcc gcaagccgcc  | 480 |     |
| agggggcgcc gcagagcgcg tgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt  | 540 |     |
| tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg  | 600 |     |
| ctgtcgccac gggagggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg   | 660 |     |

gcggcaaca tgcacgcga gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacgtg 720  
ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 780  
accgggggtgt cgtccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcatatga 840

<210> 8

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Leu Ser Leu Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu

1 5 10 15

Leu His Ser Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Leu Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe

85 90 95

Arg Leu Ser Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu

100 105 110

Arg Arg Gln Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu

115 120 125

Arg Leu Ser Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser

130 135 140

Ser Ser Ala Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala

145 150 155 160

Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu

165 170 175

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

|               |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 180           |             |            | 185         |             |            | 190 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp           | Leu         | Gly        | Trp         | Ala         | Asp        | Trp | Val | Leu | Ser | Pro | Arg | Glu | Val | Gln | Val |     |
| 195           |             |            | 200         |             |            | 205 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr           | Met         | Cys        | Ile         | Gly         | Ala        | Cys | Pro | Ser | Gln | Phe | Arg | Ala | Ala | Asn | Met |     |
| 210           |             |            | 215         |             |            | 220 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| His           | Ala         | Gln        | Ile         | Lys         | Thr        | Ser | Leu | His | Arg | Leu | Lys | Pro | Asp | Thr | Val |     |
| 225           |             |            | 230         |             |            | 235 |     |     | 240 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro           | Ala         | Pro        | Cys         | Cys         | Val        | Pro | Ala | Ser | Tyr | Asn | Pro | Met | Val | Leu | Ile |     |
| 245           |             |            | 250         |             |            | 255 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|               |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln           | Lys         | Thr        | Asp         | Thr         | Gly        | Val | Ser | Leu | Gln | Thr | Tyr | Asp | Asp | Leu | Leu |     |
| 260           |             |            | 265         |             |            | 270 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala           | Lys         | Asp        | Cys         | His         | Cys        | Ile |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 275           |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> 9       |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 816     |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> DNA     |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> Mus sp. |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> 9       |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|               |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| tcgcaggggg    | acgccctggc  | aatgcctgaa | cagcgaccct  | ccggccctga  | gtcccaactc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 60  |
| aacgccgacg    | agctacgggg  | tcgcttccag | gacctgtctga | gccgggtgca  | tgccaaccag |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 120 |
| agccgagagg    | actcgaactc  | agaaccaagt | cctgacctag  | ctgtccggat  | actcagtcca |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 180 |
| gaggtgagat    | tgggggtcca  | cggccagctg | ctactccgcg  | tcaaccgggc  | gtcgctgagt |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 240 |
|               |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| cagggtctcc    | ccgaagccta  | ccgcgtgcac | cgagcgtgc   | tcctgtctgac | gccgacggcc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 300 |
| gccccctggg    | acatcactag  | gccccgaag  | cgtgcgtca   | gcctccgggg  | accccgctgt |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 360 |
| ccgcattac     | gcctgcgcct  | gacgccgct  | cggacctgg   | ctatgtctgcc | ctctggcggc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 420 |
| acgcagctgg    | aactgcgctt  | acgggtagcc | gccggcaggg  | ggcgccgaag  | cgcgcatgcg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 480 |
| caccaagag     | actcgtgccc  | actgggtccg | gggcgtgct   | gtcacttgga  | gactgtgcag |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 540 |
| gcaactcttg    | aagacttggg  | ctggagcgac | tgggtgctgt  | ccccgcgcca  | gctgcagctg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 600 |
| agcatgtgcg    | tgggcgagtg  | tccccacctg | tatcgctccg  | cgaacacgca  | tgcgcagatc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 660 |
|               |             |            |             |             |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| aaagcacgcc    | tgcattggct  | gcagcctgac | aaggctgctg  | ccccgtgctg  | tgtcccctcc |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 720 |
| agctacaccc    | cgggtggttct | tatgcacagg | acagacagtg  | gtgtgtcact  | gcagacttat |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 780 |

gatgacctgg tggccccggg ctgccactgc gcttga

816

<210> 10

<211> 271

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro

1 5 10 15

Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu

20 25 30

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu

35 40 45

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu

50 55 60

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser

65 70 75 80

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu

85 90 95

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala

100 105 110

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr

115 120 125

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu

130 135 140

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala

145 150 155 160

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu

165 170 175

Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val

180 185 190

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

195 200 205

His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu  
210 215 220

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser  
225 230 235 240  
Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser  
245 250 255  
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala  
260 265 270

<210> 11

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gcgcgcaacg gggaccactg tccgctcggg ccggggcggt gctgccgtct gcacacggtc 60

cgcgctcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggagggtcaa 120

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 180

atcaagacga gctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 240

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc 300

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcataatga 339

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg

1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp

20 25 30

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

35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro

65                      70                      75                      80  
Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
85                      90                      95  
Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
100                      105                      110

<210> 13

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 13

atgagcgcgc atgcgcaccc aagagactcg tgcccactgg gtccggggcg ctgctgtcac 60

ctggagactg tgcaggcaac tcttgaagac ttgggctgga gcgactgggt gttgtccccg 120

cgccagctgc agctgagcat gtgcgtgggc gactgtcccc acctgtatcg ctccgcgaac 180

acgcatgcgc agatcaaagc acgcctgcat ggctgcagc ctgacaaggt gctgccccg 240

tgctgtgtcc cctccagcta caccgccgtg gttcttatgc acaggacaga cagtgggtgtg 300

tcactgcaga cttatgatga cctggtggcc cggggctgcc actgcgcttg a 351

<210> 14

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 14

Met Ser Ala His Ala His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly

1                      5                      10                      15

Arg Cys Cys His Leu Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly

20                      25                      30

Trp Ser Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys

35 40 45

Val Gly Glu Cys Pro His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln

50 55 60

Ile Lys Ala Arg Leu His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro

65 70 75 80

Cys Cys Val Pro Ser Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr

85 90 95

Asp Ser Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly

100 105 110

Cys His Cys Ala

115

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15



Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 17

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 17

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 18

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 18

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 19  
 <211> 1047  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <400> 19

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc   | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag  | 180 |
|                                                                    |     |
| ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc  | 360 |
| ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgtggtg cctgggtcaa  | 420 |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac  | 480 |
| tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc    | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
|                                                                    |     |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga  | 660 |
| tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga  | 720 |
| gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg  | 780 |

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctatgtc 840  
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 900  
ctgcaccgcc tgaagcccga caccgtgccg gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 20

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 20

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                      150                      155                      160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

                         165                      170                      175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

                         180                      185                      190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

                         195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

                         210                      215                      220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly

225                      230                      235                      240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val

                         245                      250                      255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro

                         260                      265                      270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe

                         275                      280                      285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu

                         290                      295                      300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn

305                      310                      315                      320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr

                         325                      330                      335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

                         340                      345

<210> 21

<211

> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 21

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac | 120 |
| cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag  | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc | 300 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc | 360 |
| ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgagctg cgcggtcaaa | 420 |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tacaagacca cgctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcgt cagcaagctc    | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga       | 654 |

<210> 22

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

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

85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 23

<211> 1046

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 23

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 60

tcattgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc 120

ctgaggtcaa gtccaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 180

cgcgaggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgcacc 240

aggactggct gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaagacc ctcccagccc 300

ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgaccaccc 360

tgcccccatc cggggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag 420



gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 480

acgacaccac gcctcccgctg ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca 540

ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg 600

ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga ggtggtggat 660

ccggaggcgg tggaagcgga ggtggtggat ctggaggcgg tggaagcgcg cgcaacggag 720

accactgtcc gctcggggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgtctg 780

aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca 840

tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc 900

tgcaccgcct gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc 960

ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt 1020

tagccaaaga ctgccactgc atatga 1046

<210> 24

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 24

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

340 345

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 25

Ala Arg Asn Gly Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg

1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp

20 25 30

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

35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro

65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val

85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

100 105 110

<210> 26

<211> 1047

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 26

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720

gacgactgtc cgtcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtcgc cgcgtcgtg 780

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc 840

atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900

ctgcaccgcc tgaagccga caggtgccga gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 27

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                      55                      60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                          85                      90                      95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                          100                      105                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
                          115                      120                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                          130                      135                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                      150                      155                      160  
  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                      170                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                          180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
                          210                      215                      220  
  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
                          245                      250                      255  
 Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
                          260                      265                      270  
 Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
                          275                      280                      285  
  
 Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
                          290                      295                      300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
305 310 315 320  
Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
325 330 335  
Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
340 345  
<210> 28  
<211  
> 230  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"  
<400> 28  
Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
1 5 10 15  
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
20 25 30  
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
35 40 45  
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
50 55 60  
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
65 70 75 80  
Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp  
85 90 95  
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
100 105 110  
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg  
115 120 125  
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 180 185 190  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 195 200 205  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210 215 220  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 225 230

<210> 29

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 29

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

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

100

105

110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115

120

125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

130

135

140

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

145

150

155

160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165

170

175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Ser Pro Gly

225

<210> 30

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

15

Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 31

<211> 1833



<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 31

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| ggaggtggag agcgcaaatc ttctgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca | 60   |
| ggaccgtcag ttttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc  | 120  |
| cttgaggta cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac  | 180  |
| tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa aaccacggga ggagcagttc | 240  |
| aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcttc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc | 300  |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc  | 360  |
| tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag  | 420  |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggtttcta cccagcgac  | 480  |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc | 540  |
| atgtggact ccgacggctc cttcttcttc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg  | 600  |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac  | 660  |
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggaggtggcg gtagcgttg cggaggttca  | 720  |
| ggtggcggcg gaagcgttgg aggaggttca gacgggaaat ccagcgttga atgtctccg  | 780  |
| tgccctgctc caccctgcgc ggggcctagt gtcttcttt tccctccaaa accaaaggat  | 840  |
| acactgatga tcagccggac ccccgaggtt acgtgcgtcg tcgtcgatgt ctcccacgag | 900  |
| gatccagagg tccaattcaa ctggtacgtg gacggggtcg aggtgcataa tgcaaagaca | 960  |
| aagccacggg aagagcagtt taactctact ttccgctgg tttctgtgct gaccgtggtg  | 1020 |
| caccaagatt ggctcaacgg caaggagtac aagtgcagg taagcaataa ggggctccct  | 1080 |
| gccccattg agaagactat ctccaagaca aaggacagc cacgcgagcc acaagtctat   | 1140 |
| acactcccc ctccccgca agaaatgacc aagaatcagg ttagcctgac atgcttggtt   | 1200 |
| aagggtttct acccctctga catagccgtg gagtgggaga gcaatggaca accagagaac | 1260 |
| aactacaaga ccacccacc catgctggat agcgacggtt cattctttct gtatagtaag  | 1320 |
| cttaccgtgg acaagtcccg gtggcaacaa ggaatgtct tttcatgctc tgtgatgcac  | 1380 |
| gaggccttgc ataatacta tactcagaag agcttgagcc tcagccccgg atctggaggt  | 1440 |
| ggcggatccg ggggcggtgg aagcggaggt ggtggatcgg gaggcgttgg aagcgcgcg  | 1500 |

aacggcgacc actgtccgct cgggcccgga cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg 1560  
tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc 1620  
atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag 1680  
acgagcctgc accgcctgaa gcccgcacacg gtgccagcgc cctgtgtcgt gcccgcacgc 1740  
tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc gacaccgggg tgctgctcca gacctatgat 1800

gacttgtag ccaaagactg ccactgcata tga 1833

<210> 32

<211> 610

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 32

Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val  
245 250 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
290 295 300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
325 330 335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
355 360 365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
370 375 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

385                      390                      395                      400  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
                                  405                      410                      415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
                                  420                      425                      430  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
                                  435                      440                      445  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
                                  450                      455                      460  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly  
 465                      470                      475                      480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
                                  485                      490                      495  
 Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
                                  500                      505                      510  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
                                  515                      520                      525  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
                                  530                      535                      540

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 545                      550                      555                      560  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
                                  565                      570                      575  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
                                  580                      585                      590  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
                                  595                      600                      605

Cys Ile  
 610

<210> 33  
 <211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

Gly Gly Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210

215

<210> 34

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1

5

10

15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

25

<210> 35

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 35

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1

5

10

15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20

25

30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

35

40

45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50

55

60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln

65

70

75

80

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
145 150 155 160  
Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
165 170 175  
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
180 185 190  
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 36

<211> 1809

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 36

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ggcgggtggag ctccgccggt ggctggaccc tcagtgttcc tctttccacc gaagccgaag | 60  |
| gacaccctta tgattagccg gacccagag gtcacttgcg tcgtcgtgga cgtgtcccat   | 120 |
| gaggatcccg aagtgcagtt taactggtat gtggacggag tggaggcca taacccaag    | 180 |
| accaagccaa gggaagaaca gttcaatagc accttccggg tgggtgccgt gtcaccgtg   | 240 |
|                                                                    |     |
| gtgcatcaag actggctgaa tggcaagag taaaaatgta aggtgtcaaa caaggggctc   | 300 |
| ccagccccta ttgaaaagac catctcaaag actaaggac agccacgcga acctcaagtg   | 360 |

tataccctcc cgccttcacg cgaagaaatg actaagaatc aggtcagcct tactttgtctg 420  
gtcaagggtc tctaccgcag cgacattgca gtcgaatggg agagcaatgg tcagccagag 480  
aataactaca agaccactcc tcccatgctt gatagcgatg gaagcttttt cctttacagc 540  
aagcttactg tggataagtc tcgctggcaa cagggaaatg tgttcagctg ttcagtgatg 600  
catgaagcac tccacaatca ttacaccagc aagtcactca gcctctcacc cggaggagga 660

ggcggttctg gtggaggagg gtctggaggt ggaggagcgc gcggaggcgg gtctggcgg 720  
ggtgggtctg agaggaagtc atcagtggaa tgcccacat gccctgctcc tcccgtggcc 780  
ggtccgagcg tgtttctctt cccacctaa cccaaggaca ctctgatgat ctcacggact 840  
ccggaagtga ctgtgtggt ggtggacgtg tctcatgagg accctgaagt gcagttcaac 900  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagtcc 960  
aattccacct ttgcgtggt gagcgtctg accgtcgtgc accaggactg gcttaacgga 1020  
aaggaataca agtgcaaggt gtccaacaaa ggccttcag ctcctattga gaaaaccatc 1080

tctaaaacta agggtaacc aaggaaccc caagtctaca cctccctcc gtctagagaa 1140  
gagatgacca aaaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggatttta cccctcagac 1200  
atcgccgtgg agtgggaaag caacggacag cccgaaaaca actataagac taccctcct 1260  
atgtggact cagacggatc tttcttctc tatagcaagc tcactgtgga caaatccaga 1320  
tggaacaag ggaatgtgtt ctcatgcagc gtgatgcagc aggtcttca caaccactat 1380  
accagaaga gcctgtctct ttcactggt tccggagggtg gtgggagcgg agggggtgga 1440  
tcaggtggtg gaggggtcgg aggcggagga tccgcacgga atggcgacca ctgtccactg 1500

ggacccgaa gatgttgtcg cctccacacc gtgaggcct cctggagga ccttggtggt 1560  
gccgactggg tctgtcacc tcgggaggtc caagtcacca tgtgtatcgg agcctgcccc 1620  
agccaattca gagcagcaa tatgcacgca cagattaaga ccagcctgca tcggcttaaa 1680  
cctgatactg tgccggtcc ttgttcgtg ccagcatctt acaaccgat ggtgctgatc 1740  
cagaaaaccg ataccggtgt ctccctccag acttacgacg acctcctgc aaaggactgc 1800  
cattgcatc 1809

<210> 37

<211> 591

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



polypeptide"

<400> 37

Gly Gly Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

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

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala

465 470 475 480

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu

485 490 495  
His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val

500 505 510  
Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro

515 520 525  
Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu

530 535 540  
His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala

545 550 555 560  
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser

565 570 575  
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

580 585 590

<210> 38

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 38

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 39

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 39

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 40

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Gly Ser Ala Thr His Leu

20

<210> 41

<211> 1053

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 41

gccccagagc tgcttgggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtgggaag tgcataacgc caagacaaaa 180

ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaagcc cctccccgt 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccga gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttcttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgtg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gtcttcata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgg atccggttct 660

gctactggtg gttccggctc cgtcgcaagc tctggttcag gcagtgcgac tcatttggca 720

cggaacgggg accattgtcc cctgggacct ggtcgggtgt gccggcttca caccgtcaga 780

gcctctcttg aggaccttgg atgggctgat tgggtgctga gccctcgga ggtgcaagtc 840

accatgtgca tcggggcctg ccctagccag ttccgcgcag ccaacatgca cgctcagatc 900

aaaacctctc ttcacagact gaagcccgac accgtgccag caccttgcgt tgtgccggcc 960

tcttataacc ccatggtcct cattcagaaa accgacaccg gagtgtcact tcagacttac 1020

gatgacctcc tggccaagga ctgccactgc ata 1053

<210> 42

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 42

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly

210 215 220  
Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Leu Ala  
225 230 235 240  
Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
245 250 255  
His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
260 265 270  
Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro

275 280 285  
Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
290 295 300  
His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
305 310 315 320  
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
325 330 335  
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

340 345 350

<210> 43

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 43

gcgccggaac tgcctgggcgg ccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60  
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120  
ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaacaaa 180  
ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240  
  
caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300



ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360  
ctgccgccga gccgcgaaga aatgacaaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420  
ggcttttattc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480  
tatgatacca ccccgccggt gctggatagc gatggcagct ttttctgta tagcgatctg 540  
accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600  
gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcaa a 651

<210> 44

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 44

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 45

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 45

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caagccaaa ggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660  
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg 720  
 gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcggt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccca cacggtgccca gcgccctgct gcgtgccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 46

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 46

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                      150                      155                      160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                  165                      170                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                                  180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  195                      200                      205  
  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
                                  210                      215                      220  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
                                  245                      250                      255  
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
                                  260                      265                      270  
  
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
                                  275                      280                      285  
 Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
                                  290                      295                      300  
 Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
                                  325

<210> 47

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                  polypeptide"

<400> 47

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                   20                    25                    30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                   35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
  
                   50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
  
                   115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                   165                    170                    175  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
  
                   180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                   195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                   210                    215  
 <210> 48  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 48

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

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

115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 49

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 49

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag | 180 |
|                                                                    |     |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc  | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa | 420 |
| ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tagcacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc  | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
|                                                                    |     |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga  | 660 |
| gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg | 720 |
| gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc   | 780 |
| atcggcgcgt gcccagacca gtccggggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc  | 840 |
| ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat  | 900 |
| cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg  | 960 |
| ttagccaaag actgccactg cata                                         | 984 |

<210> 50

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 50

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225 230 235 240



Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255  
Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270  
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285  
Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320  
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 51

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 51

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgctcccggt gctgaagtcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 52

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 52

Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg

1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp

20 25 30

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

35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro

65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val

85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

100 105 110

<210> 53

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 53

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtgagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tgcacacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 54

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 54

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 55

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 55

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr

1 5 10 15

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser

20 25 30

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln

85 90 95

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

100 105

<210> 56

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 56

gcacctaagc tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660  
 ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720  
 ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780  
 tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840  
 ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccc ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960  
 gactgccact gcata 975

<210> 57

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 57

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220  
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240  
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255  
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270  
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285  
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300  
Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys

|                                                                        |     |     |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 305                                                                    | 310 | 315 | 320 |
| Asp Cys His Cys Ile                                                    |     |     |     |
| 325                                                                    |     |     |     |
| <210> 58                                                               |     |     |     |
| <211> 4                                                                |     |     |     |
| <212> PRT                                                              |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                              |     |     |     |
| <220><221> source                                                      |     |     |     |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic             |     |     |     |
| peptide"                                                               |     |     |     |
| <400> 58                                                               |     |     |     |
| Gly Gly Gly Gly                                                        |     |     |     |
| 1                                                                      |     |     |     |
| <210> 59                                                               |     |     |     |
| <211> 996                                                              |     |     |     |
| <212> DNA                                                              |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                              |     |     |     |
| <220><221> source                                                      |     |     |     |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic             |     |     |     |
| polynucleotide"                                                        |     |     |     |
| <400> 59                                                               |     |     |     |
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttctc ccccaaaacc caaggacacc 60   |     |     |     |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  |     |     |     |
| cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180 |     |     |     |
| ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgtc gcgtcctcac cgtcctgcac 240 |     |     |     |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300 |     |     |     |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  |     |     |     |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420 |     |     |     |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  |     |     |     |
| tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540   |     |     |     |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  |     |     |     |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  |     |     |     |



gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720  
 cgcgctcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780  
 gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagc cagtccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840  
 atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900  
 gccagctaca atcccatggt gtcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gtcagacc 960  
 tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 60

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 60

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
 210 215 220  
 Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 225 230 235 240  
 Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro

245 250 255  
 Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 260 265 270  
 Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 275 280 285  
 Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 290 295 300  
 Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr

305 310 315 320  
 Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 62

<211> 1002

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 62

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtgagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
tccgcgcga acggagacca ctgtccgctc gggccccggc gttgctgccg tctgcacacg 720  
gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780  
caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccc agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900  
cccgccagct acaatcccat ggtgtcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag 960  
acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 63

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 63

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn  
210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 225                      230                      235                      240  
 Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
                          245                      250                      255  
 Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
                          260                      265                      270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
                          275                      280                      285  
 Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
                          290                      295                      300  
 Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
 305                      310                      315                      320  
 Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
                          325                      330

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          peptide"

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1                      5                      10

<210> 65

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          polynucleotide"

<400> 65

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtctg gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg 780

tgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 66

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 66

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50                      55                      60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                          85                      90                      95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                          100                      105                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
                          115                      120                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                          130                      135                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                      150                      155                      160  
  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                          165                      170                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                          180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                          195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
                          210                      215                      220  
  
 Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225                      230                      235                      240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
                          245                      250                      255  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
                          260                      265                      270  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
                          275                      280                      285  
  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
                          290                      295                      300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335  
 Cys Ile

<210> 67

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 67

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgttttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacggtccg gcgctcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 900  
 gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 68



<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 68

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 210                      215                      220  
 Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225                      230                      235                      240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245                      250                      255  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260                      265                      270  
  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275                      280                      285  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290                      295                      300  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325                      330                      335

Cys Ile

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

Gly Gly Gly Gly Pro

1                      5

<210> 70

<211> 999

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 70

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gtctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
cccgcgcga acggagacca ctgtccgtc ggccccgggc gttgtgtccg tctgcacacg 720  
gtccgcgctg cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780  
caagtgacca tgtgcatcgg cgctgcccc agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840  
cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900  
cccgccagct acaatcccat ggtgtctcatt caaaagaccg acaccggggt gtctgtccag 960

acctatgatg acttggttagc caaagactgc cactgcata 999

<210> 71

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 71

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Ala Arg Asn  
210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
225 230 235 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln

260 265 270  
Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
290 295 300  
Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
305 310 315 320  
Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330

<210> 72  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 72  
Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro  
1 5 10  
<210> 73  
<211> 1017  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 73  
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 cctggaggcg gtggaccagc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacggtccg cgctcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg 840  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
 gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga 1017

<210> 74

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 74

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Pro Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335

Cys Ile

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Gln

1 5

<210> 76

<

211> 1002

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 76

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc   | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgtgagg tgcataatgc caagacaaag  | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca ggcctctcac cgtcctgcac  | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc  | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa | 420 |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac  | 480 |
| tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc    | 540 |
| actgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga  | 660 |
| caggcgcga acggagacca ctgtccgtc gggccccggc gttgtgcgcg tctgcacag     | 720 |
| gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg  | 780 |



caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgccc agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840  
cagatcaaga cgagcctgca cgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900  
cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag 960  
acctatgatg acttgtttagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 77

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 77

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                     165                    170                    175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                     180                    185                    190  
  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                     195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Ala Arg Asn  
                     210                    215                    220  
 Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
 225                    230                    235                    240  
 Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser  
                     245                    250                    255  
  
 Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
                     260                    265                    270  
 Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
                     275                    280                    285  
 Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
                     290                    295                    300  
 Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
 305                    310                    315                    320  
  
 Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
                     325                    330  
  
 <210> 78  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                     peptide"  
 <400> 78  
 Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly Gly Gln  
 1                    5                    10

<210> 79  
 <211> 1017  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 79  
 gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
 cagggaggcg gtggacaggc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
 tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 840  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
 gcgccctgct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
 ggggtgtcgc tcagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga 1017

<210> 80  
 <211> 338  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 80

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Gln Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335

Cys Ile

<210> 81

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 81

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
cagggaggcg gtggacagcg gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840  
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
gcgccctgct gcggtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 82  
<211> 338  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 82

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335  
 Cys Ile

<210> 83

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 83

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc   | 60   |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120  |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag  | 180  |
|                                                                    |      |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240  |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300  |
| cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgtacacc   | 360  |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa  | 420  |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac  | 480  |
| tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc    | 540  |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600  |
|                                                                    |      |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga  | 660  |
| cagggaggcg gtggacaggg agaccactgt ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg  | 720  |
| cacacggtcc gcgcgtcgt ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg   | 780  |
| gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg  | 840  |
| cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacggtgcc agcgcctgc    | 900  |
| tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcatcctaaa agaccgacac cggggtgtcg | 960  |
| ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata                  | 1005 |

<210> 84

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 84

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |     | 15  |
| Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val |



20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Gln Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 225 230 235 240  
  
 His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 245 250 255  
 Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 260 265 270

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
275 280 285  
His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
290 295 300

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
305 310 315 320  
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330 335

<210> 85

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 85

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 86

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 86

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

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

165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 87

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 87

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gccccagagc tgettggtgg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc | 60  |
| ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat | 120 |
| ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacaaaa | 180 |
| ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtctcac | 240 |
| caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgct | 300 |
| cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc | 360 |
| ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag | 420 |

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtc aa atggccagcc cgagaataac 480  
tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgc gcgcgacgga 660  
gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgcgtctgc acacggtcgc cgcgtcgtg 720  
gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgcgt gcccgagcca gtccggggcg gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc a gcgccctgt gcgtgccgc cagctacaat 900  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960  
ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 88

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 88

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln

245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr

275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 89

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 89

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tectgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac | 120 |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc | 300 |
| cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc  | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa  | 420 |
| ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tagcacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc  | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a           | 651 |

<210> 90

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 90

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

|                                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| 50                                                                      |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Gln                                                                     | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His |  |  |  |  |
| 65                                                                      |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |
| Gln                                                                     | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys |  |  |  |  |
| 85                                                                      |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Ala                                                                     | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln |  |  |  |  |
| 100                                                                     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro                                                                     | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Cys | Arg | Lys | Glu | Met |  |  |  |  |
| 115                                                                     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|                                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Thr                                                                     | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro |  |  |  |  |
| 130                                                                     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Ser                                                                     | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn |  |  |  |  |
| 145                                                                     |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |  |  |
| Tyr                                                                     | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Lys | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu |  |  |  |  |
| 165                                                                     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Tyr                                                                     | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val |  |  |  |  |
| 180                                                                     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|                                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe                                                                     | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln |  |  |  |  |
| 195                                                                     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Lys                                                                     | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| 210                                                                     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <210> 91                                                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <211> 216                                                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <212> PRT                                                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <213> Artificial Sequence                                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <220><221> source                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide" |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <400> 91                                                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Ala                                                                     | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |  |  |  |  |
| 1                                                                       |     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |  |  |  |  |



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

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 92

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 92

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac | 120 |
| cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag  | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac | 240 |
|                                                                   |     |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc | 360 |
| ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa  | 420 |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tacgacacca cgctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc    | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga | 660 |
|                                                                   |     |
| gaccactgtc cgtcggggc cgggcggttc tgccgtctgc acacggtcgc gcgtcgctg   | 720 |
| gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc  | 780 |
| atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaactgc acgcgcagat caagacgagc  | 840 |
| ctgcaccgcc tgaagccga caggtgcca gcgccctgct gcgtgccgc cagctacaat    | 900 |
| cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg | 960 |
| ttagccaaag actgccactg cata                                        | 984 |

<210> 93

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 93

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |
| Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |
| Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr |

35                                      40                                      45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
  
 50                                      55                                      60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85                                      90                                      95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100                                      105                                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
  
 115                                      120                                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130                                      135                                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165                                      170                                      175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
  
 180                                      185                                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195                                      200                                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
 210                                      215                                      220  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
  
 245                                      250                                      255  
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260                                      265                                      270  
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275                                      280                                      285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 94

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 94

gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacaaaa 180

ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgt 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtc gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 95

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 95

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240 |
|                                                                    |     |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc  | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa  | 420 |
| ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc   | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga  | 660 |
|                                                                    |     |
| gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg  | 720 |
| gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc   | 780 |
| atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc | 840 |
| ctgcaccgcc tgaagcccga caggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat   | 900 |
| cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg  | 960 |
| ttagccaaag actgccactg cata                                         | 984 |

<210> 96

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 96

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65

70

75

80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100

105

110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130

135

140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145

150

155

160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165

170

175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180

185

190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195

200

205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210

215

220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225

230

235

240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln

245

250

255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260

265

270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr

275

280

285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

290 295 300  
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320  
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 97

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 97

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacgtcc gcgcgtcgt ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgcctgc tgcgtgccc ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 98

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln



195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220  
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255  
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270  
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285  
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320  
Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 99

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 99

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg tggaggtggt 660  
 gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720  
 cgcgctgcgc tggaagacct gggctgggccc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780  
 gtgacctgt gcatcggcgc gtgcccagc cagttccggg cgcaaacat gcacgcgacg 840  
 atcaagacga gctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgccctg ctgcgtgccc 900  
 gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc 960  
 tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 100

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 100

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100                      105                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115                      120                      125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130                      135                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165                      170                      175  
  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180                      185                      190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
 210                      215                      220  
 Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
 225                      230                      235                      240  
  
 Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
 245                      250                      255  
 Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
 260                      265                      270  
 Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
 275                      280                      285  
 Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
 290                      295                      300  
  
 Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325                      330

<210> 101

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 101

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gtctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720  
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccgagcca gttccgggcg 840  
gcaaactatc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
gcgcctgct gctgccccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 102

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 102

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1                    5                    10                    15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                     20                    25                    30  
  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                     35                    40                    45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                     50                    55                    60  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                     85                    90                    95  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                     100                    105                    110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
                     115                    120                    125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                     130                    135                    140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160  
  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                     165                    170                    175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                     180                    185                    190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                     195                    200                    205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
                     210                    215                    220  
  
 Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225                    230                    235                    240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
                     245                    250                    255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly

260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys

275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr

305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His

325 330 335

Cys Ile

<210> 103

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 103

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660  
cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtcga gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780  
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gtccggggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900  
gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960  
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 104  
<211> 338  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"  
<400> 104

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 290 295 300  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 305 310 315 320  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 325 330 335

Cys Ile

<210> 105

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



polypeptide"

<400> 105

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 106

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 106

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

|            |                                                                      |            |            |            |            |         |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|---------|
|            | 195                                                                  |            | 200        |            | 205        |         |
| Lys        | Ser                                                                  | Leu        | Ser        | Leu        | Ser        | Pro Gly |
|            | 210                                                                  |            | 215        |            |            |         |
| <210>      | 107                                                                  |            |            |            |            |         |
| <211>      | 1014                                                                 |            |            |            |            |         |
| <212>      | DNA                                                                  |            |            |            |            |         |
| <213>      | Artificial Sequence                                                  |            |            |            |            |         |
| <220><221> | source                                                               |            |            |            |            |         |
| <223>      | /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide" |            |            |            |            |         |
| <400>      | 107                                                                  |            |            |            |            |         |
| gcgccggaac | tgctgggcgg                                                           | cccgagcgtg | tttctgtttc | cgccgaaacc | gaaagatacc | 60      |
| ctgatgatta | gccgcacccc                                                           | ggaagtgacc | tcgctggtgg | tggatgtgag | ccatgaagat | 120     |
|            |                                                                      |            |            |            |            |         |
| ccggaagtga | aatttaactg                                                           | gtatgtggat | ggcgtggaag | tgcataacgc | gaaaaccaa  | 180     |
| ccgcgcgaag | aacagtataa                                                           | cagcacctat | cgcgtggtga | gcgtgctgac | cgtgctgcat | 240     |
| caggattggc | tgaacggcaa                                                           | agaatataaa | tgcaaagtga | gcaacaaagc | gctgccggcg | 300     |
| ccgattgaaa | aaaccattag                                                           | caaagcgaaa | ggccagccgc | gcgaaccgca | ggtgtatacc | 360     |
| tgcccgcga  | gccgcgaaga                                                           | aatgacaaaa | aaccaggtga | gcctgacctg | cctggtgaaa | 420     |
| ggcttttatc | cgagcgatat                                                           | tgcggtggaa | tgggaaagca | acggccagcc | ggaaaacaac | 480     |
| tatgatacca | ccccgccggt                                                           | gctggatagc | gatggcagct | tttttctgta | tagcgatctg | 540     |
|            |                                                                      |            |            |            |            |         |
| accgtggata | aaagccgctg                                                           | gcagcagggc | aacgtgttta | gctgcagcgt | gatgcatgaa | 600     |
| gcgctgcata | accattatac                                                           | ccagaaaagc | ctgagcctga | gccccggcgg | cggcggcggc | 660     |
| agcggcggcg | gcggcagcgc                                                           | gcgcaacggc | gatcattgcc | cgctgggccc | gggccgctgc | 720     |
| tgccgcctgc | ataccgtgcg                                                           | cgcgagcctg | gaagatctgg | gctgggcgga | ttgggtgctg | 780     |
| agcccgcgcg | aagtgcaggt                                                           | gaccatgtgc | attggcgcgt | gcccagacca | gtttcgcgcg | 840     |
| gcgaacatgc | atgcgcagat                                                           | taaaaccagc | ctgcatcgcc | tgaaaccgga | taccgtgccg | 900     |
| gcgccgtgct | gctgcccggc                                                           | gagctataac | ccgatggtgc | tgattcagaa | aaccgatacc | 960     |
|            |                                                                      |            |            |            |            |         |
| ggcgtgagcc | tcgagaccta                                                           | tgatgatctg | ctggcgaaag | attgccattg | catt       | 1014    |
| <210>      | 108                                                                  |            |            |            |            |         |
| <211>      | 338                                                                  |            |            |            |            |         |
| <212>      | PRT                                                                  |            |            |            |            |         |
| <213>      | Artificial Sequence                                                  |            |            |            |            |         |

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 108

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys

225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala

245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly

260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys

275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr

305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His

325 330 335

Cys Ile

<210> 109

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 109

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaacc caaggacacc    | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc  | 360 |

tgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttccteta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 110

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 110

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
                          165                      170                      175  
 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
                          180                      185                      190  
 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
  
                          195                      200                      205  
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
                          210                      215                      220  
 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
                          245                      250                      255  
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
  
                          260                      265                      270  
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
                          275                      280                      285  
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
                          290                      295                      300  
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305                      310                      315                      320  
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
  
                          325                      330                      335  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
                          340                      345                      350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
                          355                      360                      365  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
                          370                      375                      380  
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385                      390                      395                      400  
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
                          405                      410                      415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
                          420                      425                      430  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
                          435                      440                      445  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
  
                          450                      455                      460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465                      470                      475                      480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
                          485                      490                      495  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
                          500                      505                      510  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
  
                          515                      520                      525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
                          530                      535                      540  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545                      550                      555                      560  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
                          565                      570                      575  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu  
                          580                      585

<210> 111

<211> 2154

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"



<400> 111

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa  | 60   |
| gccttgggtg tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta  | 120  |
| aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa  | 180  |
| aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt  | 240  |
| cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa  | 300  |
| tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt   | 360  |
| gatgtgatgt gactgtcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat  | 420  |
| gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg  | 480  |
| tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca  | 540  |
| aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt  | 600  |
| gccagtcctc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc  | 660  |
| cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttacaaa    | 720  |
| gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggccggacctt | 780  |
| gccaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa  | 840  |
| aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct  | 900  |
| gacttgctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct   | 960  |
| gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat  | 1020 |
| tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc  | 1080 |
| tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt  | 1140 |
| gtggaagagc ctcagaattt aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag    | 1200 |
| tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact   | 1260 |
| ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaag ttgtaaacat   | 1320 |
| cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta  | 1380 |
| tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc  | 1440 |
| ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa  | 1500 |
| gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag  | 1560 |
| agacaaatca agaacaacac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca  | 1620 |
| aaagagcaac tgaagcgtg tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag    | 1680 |
| gctgacgata aggagacctg ctttgcggag gagggtaaaa aacttggttc ggccagtcag  | 1740 |
| gccgccttag gcttaggagg tggatgatcc ggaggcgggtg gaagcggagg tggatgatct | 1800 |

ggaggcgggtg gaagcgcgcg caacggagac cactgtccgc tcgggcccg gcggttgc 1860  
 cgtctgcaca cggtcgcgcg gtcgtggaa gacctgggct gggccgattg ggtgctgctg 1920  
 ccacgggagg tgcaagtgc catgtgcac ggcgcggtgcc cgagccagtt ccgggcggca 1980

aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040  
 ccctgtgcg tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100  
 gtgtcgctcc agacctatga tgacttgta gccaaagact gccactgcat atga 2154

<210> 112

<211> 717

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 112

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130                      135                      140  
 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
                          165                      170                      175  
 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
                          180                      185                      190  
 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
                          195                      200                      205  
  
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
                          210                      215                      220  
 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
                          245                      250                      255  
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
                          260                      265                      270  
  
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
                          275                      280                      285  
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
                          290                      295                      300  
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305                      310                      315                      320  
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
                          325                      330                      335  
  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
                          340                      345                      350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
                          355                      360                      365  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
                          370                      375                      380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn  
595 600 605

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr  
610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser

625                      630                      635                      640  
Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln  
645                      650                      655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg  
660                      665                      670  
Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr  
675                      680                      685  
Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln  
690                      695                      700  
Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
705                      710                      715

<210>

113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 113

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser

1                      5

<210> 114

<211> 2121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 114

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt  | 240  |
| cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaac aagaacctga gagaaatgaa   | 300  |
| tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt    | 360  |
| gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat  | 420  |
| gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg    | 480  |
| tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca  | 540  |
|                                                                    |      |
| aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt  | 600  |
| gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc  | 660  |
| cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa   | 720  |
| gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg ctgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt    | 780  |
| gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa | 840  |
| aaacctctgt tggaataatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct  | 900  |
| gacttgctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct   | 960  |
|                                                                    |      |
| gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat  | 1020 |
| tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc  | 1080 |
| tgtgccgtg cagatctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt    | 1140 |
| gtggaagagc ctcaaatat aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag     | 1200 |
| tacaaattcc agaatgcgt attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact    | 1260 |
| ccaactcttg tagaggtctc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat  | 1320 |
| cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta  | 1380 |
|                                                                    |      |
| tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc  | 1440 |
| ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttccaaa   | 1500 |
| gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacacttgc tgagaaggag  | 1560 |
| agacaaatca agaacaacac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca  | 1620 |
| aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag    | 1680 |
| gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag  | 1740 |
| ggcgcttag gcttaggatc cccagctcca gctccaggaa gcgcgcgcaa cggagaccac   | 1800 |
|                                                                    |      |
| tgtccgctcg gggccgggcg ttgctgccgt ctgcacacgg tccgcgcgtc gctggaagac  | 1860 |
| ctgggctggg ccgattgggt gctgtcgcca cgggaggtgc aagtgacct gtgcatcggc   | 1920 |
| gcgtgccga gccagttccg ggcggcaaac atgcacgcgc agatcaagac gagcctgcac   | 1980 |
| gcctgaagc ccgacacggt gccagcgccc tgctgctgc ccgccagcta caatcccatg    | 2040 |

gtgctcattc aaaagaccga caccgggggtg tcgctccaga cctatgatga ctgttagcc 2100  
aaagactgcc actgcatatg a 2121  
<210> 115  
<211> 706  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"  
<400> 115  
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu  
1 5 10 15  
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln  
20 25 30  
Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
35 40 45  
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
50 55 60  
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
65 70 75 80  
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
85 90 95  
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
100 105 110  
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
115 120 125  
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
130 135 140  
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
145 150 155 160  
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165                                      170                                      175  
 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
 180                                      185                                      190  
 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
 195                                      200                                      205  
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
 210                                      215                                      220  
 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
 225                                      230                                      235                                      240  
  
 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
 245                                      250                                      255  
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260                                      265                                      270  
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275                                      280                                      285  
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290                                      295                                      300  
  
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325                                      330                                      335  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340                                      345                                      350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355                                      360                                      365  
  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370                                      375                                      380  
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405                                      410                                      415



Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro  
580 585 590

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
595 600 605

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
610 615 620

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
625 630 635 640

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
645 650 655

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

660 665 670  
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
675 680 685

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
690 695 700

Cys Ile  
705

<210> 116  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"  
<400> 116

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser  
1 5 10

<210> 117  
<211> 2136  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 117

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60  
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120  
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180  
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240  
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300  
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcaactgctt tcattgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420

gaaattgccga gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480  
 tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540  
 aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600  
 gccagtcctc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660  
 cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
 gtccacacgg aatgctgccga tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggccggacctt 780  
  
 gccaaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
 aaacctctgt tggaaaaate ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
 gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
 gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
 tactctgtcg tgcgtgctgt gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
 gtggaagagc ctcagaattt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200  
  
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggcttc aagaacctta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaacata cgttcccaaa 1500  
 gagttaaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaacaacaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
  
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttcccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggata ccagctcca gctccaccg cacctgcccc tggaaagcgcg 1800  
 cgcaacggag accactgtcc gctcgggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc 1860  
 gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920  
 accatgtgca tcggcgctg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc 1980  
 aagacgagcc tgcaccgct gaagcccgc acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgc 2040  
  
 agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtcgtc ccagacctat 2100  
 gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc atatga 2136

<210> 118

<211> 711

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 118

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210

215

220

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

225

230

235

240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245

250

255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260

265

270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275

280

285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290

295

300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305

310

315

320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg

325

330

335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340

345

350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu

355

360

365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370

375

380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385

390

395

400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405

410

415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420

425

430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435

440

445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460  
Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480  
Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495  
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510  
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525  
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540  
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560  
Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575  
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro

580 585 590  
Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu

595 600 605  
Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu

610 615 620  
Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val

625 630 635 640  
Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met

645 650 655  
His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val

660 665 670  
Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile

675 680 685  
Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu

690 695 700

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

705

710

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 119

Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser

1

5

10

<210> 120

<211> 2127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 120

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttgggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aatttgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttacaaaa 720

gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
 gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840  
 aaacctctgt tggaaaaatc ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900  
 gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
 gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgtgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
 gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaacaacac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggata cgccgctcag gctgcacagc aaggaagcgc gcgcaacgga 1800  
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 1860

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 1920  
 atcggcgctg gcccagacca gtccggggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 1980  
 ctgcaccgcc tgaagccga cagggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 2040  
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 2100  
 ttagccaaag actgccactg catatga 2127

<210> 121

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"



<400> 121

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245                                      250                                      255  
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
 260                                      265                                      270  
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
 275                                      280                                      285  
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290                                      295                                      300  
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305                                      310                                      315                                      320  
  
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325                                      330                                      335  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340                                      345                                      350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355                                      360                                      365  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370                                      375                                      380  
  
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405                                      410                                      415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420                                      425                                      430  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435                                      440                                      445  
  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450                                      455                                      460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485                                      490                                      495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
580 585 590

Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
595 600 605

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly  
610 615 620

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
625 630 635 640

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
645 650 655

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
660 665 670

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr  
675 680 685

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
690 695 700

Cys His Cys Ile

705

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 122

Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 123

<211> 2148

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 123

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa  | 60  |
| gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta  | 120 |
| aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa  | 180 |
| aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt  | 240 |
| cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa  | 300 |
| tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctccccc gattgggtgag accagaggtt  | 360 |
| gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat   | 420 |
|                                                                    |     |
| gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg  | 480 |
| tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca  | 540 |
| aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt  | 600 |
| gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc  | 660 |
| cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa   | 720 |
| gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt  | 780 |
| gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa | 840 |
|                                                                    |     |
| aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct  | 900 |

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
tactctgtcg tgctgtctgt gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgtg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcaagaatt aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
tacaaattcc agaatgcgt attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggcttc aagaacctta ggaaaagtgg gcagcaaag ttgtaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttg atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgtg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaacaacac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gtgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740  
gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagcca agcagctcag 1800  
cagggaagcg cgcgcaacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 1860  
cacacggtcc gcgctcgtt ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg 1920  
gaggtgcaag tgaccatgtg catcgccgcg tgcccagcc agttccgggc ggcaaacatg 1980  
cacgcgaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacggtgcc agcgccctgc 2040  
tgcgtgccc ccagctacaa tcccatggtg ctattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2100

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcatatga 2148

<210> 124

<211> 715

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 124

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Gln | Cys | Pro | Phe | Glu | Asp | His | Val | Lys | Leu | Val | Asn | Glu | Val | Thr | Glu |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Ala | Lys | Thr | Cys | Val | Ala | Asp | Glu | Ser | Ala | Glu | Asn | Cys | Asp | Lys |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Leu | His | Thr | Leu | Phe | Gly | Asp | Lys | Leu | Cys | Thr | Val | Ala | Thr | Leu |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Arg | Glu | Thr | Tyr | Gly | Glu | Met | Ala | Asp | Cys | Cys | Ala | Lys | Gln | Glu | Pro |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Arg | Asn | Glu | Cys | Phe | Leu | Gln | His | Lys | Asp | Asp | Asn | Pro | Asn | Leu |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Arg | Leu | Val | Arg | Pro | Glu | Val | Asp | Val | Met | Cys | Thr | Ala | Phe | His |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Asn | Glu | Glu | Thr | Phe | Leu | Lys | Lys | Tyr | Leu | Tyr | Glu | Ile | Ala | Arg |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | His | Pro | Tyr | Phe | Tyr | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Phe | Phe | Ala | Lys | Arg |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Lys | Ala | Ala | Phe | Thr | Glu | Cys | Cys | Gln | Ala | Ala | Asp | Lys | Ala | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |
| Cys | Leu | Leu | Pro | Lys | Leu | Asp | Glu | Leu | Arg | Asp | Glu | Gly | Lys | Ala | Ser |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ala | Lys | Gln | Arg | Leu | Lys | Cys | Ala | Ser | Leu | Gln | Lys | Phe | Gly | Glu |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Ala | Phe | Lys | Ala | Trp | Ala | Val | Ala | Arg | Leu | Ser | Gln | Arg | Phe | Pro |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Ala | Glu | Phe | Ala | Glu | Val | Ser | Lys | Leu | Val | Thr | Asp | Leu | Thr | Lys |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Val | His | Thr | Glu | Cys | Cys | His | Gly | Asp | Leu | Leu | Glu | Cys | Ala | Asp | Asp |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |
| Arg | Ala | Asp | Leu | Ala | Lys | Tyr | Ile | Cys | Glu | Asn | Gln | Asp | Ser | Ile | Ser |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515                      520                      525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530                      535                      540  
  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545                      550                      555                      560  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565                      570                      575  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
 580                      585                      590  
 Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp  
 595                      600                      605  
  
 His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg  
 610                      615                      620  
 Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg  
 625                      630                      635                      640  
 Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg  
 645                      650                      655  
 Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys  
 660                      665                      670  
  
 Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro  
 675                      680                      685  
 Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr  
 690                      695                      700  
 Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705                      710                      715  
 <210> 125  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



peptide"

<400> 125

Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

1 5 10 15

Ala Ala Lys Ala Gly Gly

20

<210> 126

<211> 2175

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 126

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gactgtcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaataa atacttatat 420

gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccgaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttacaaa 720

gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaaagtata tcgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgccct cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg catagctctc tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
 gtggaagagc ctcaaatctt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctc ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
  
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttcccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggagg caacgccgag gctgccgcta aggaagccgc tgccaaggag 1800  
  
 gccgcagcaa aagaggtgc agctaaggcc ggaggagcgc gcaacggaga ccactgtccg 1860  
 ctcgggcccg ggctgtgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgtgga agacctgggc 1920  
 tgggcccatt ggggtgctgc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 1980  
 ccgagccagt tccggggcgc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 2040  
 aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtcccccca gctacaatcc catggtgctc 2100  
 attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 2160  
 tgccactgca tatga 2175

<210> 127

<211> 724

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 127

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys  
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu  
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro  
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu  
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His  
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg  
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg  
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala  
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser  
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu  
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro  
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys  
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp  
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser  
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275                                      280                                      285  
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
 290                                      295                                      300  
  
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
 325                                      330                                      335  
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
 340                                      345                                      350  
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
 355                                      360                                      365  
  
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
 370                                      375                                      380  
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
 405                                      410                                      415  
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
 420                                      425                                      430  
  
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
 435                                      440                                      445  
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
 450                                      455                                      460  
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
 485                                      490                                      495  
  
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
 500                                      505                                      510  
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala  
 515                                      520                                      525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
530 535 540  
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
565 570 575  
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala  
580 585 590  
Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
595 600 605  
Lys Ala Gly Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly  
610 615 620

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly  
625 630 635 640  
Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys  
645 650 655  
Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln  
660 665 670  
Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro  
675 680 685

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr  
690 695 700  
Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp  
705 710 715 720  
Cys His Cys Ile

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 128

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 129

<211> 2184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 129

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttgggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaataa atacttatat 420

gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccgaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgacaga gtttccaagt tagtgacaga tcttacaaa 720

gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaaagtata tcttgtaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgccct cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcacacctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
 tgtgccgctg catagctctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
 gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200  
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260  
 ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320  
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
 agacaaatca agaaacaaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680  
 gctgacgata aggagacctg ctttcccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
 gccgccttag gcttaggagg tgggtggctct ggaggcgggtg gaagcggagg cgggtggatcc 1800

ggaggcgggtg gaagcggagg tgggtggatct ggaggcgggtg gaagcgcgcg caacggagac 1860  
 cactgtccgc tcgggcccg gctgtgctgc cgtctgcaca cggtcgcgcg gtcgctggaa 1920  
 gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg ccacgggagg tgcaagtgc catgtgcatc 1980  
 ggcgctgcc cgagccagtt ccgggcggca aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg 2040  
 caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg ccctgctgcg tgcccgcag ctacaatccc 2100  
 atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgtcc agacctatga tgacttgta 2160  
 gccaaagact gccactgcat atga 2184

<210> 130

<211> 777

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 130

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu  
35 40 45

Phe Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu  
50 55 60

Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val  
85 90 95

Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys  
100 105 110

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala  
115 120 125

Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln  
130 135 140

Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro  
145 150 155 160

Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala  
165 170 175

Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile  
180 185 190

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala  
195 200 205

Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys  
210 215 220

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys  
225 230 235 240

Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe  
245 250 255

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg  
260 265 270

Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu



275                      280                      285  
 Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala  
 290                      295                      300  
  
 Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys  
 325                      330                      335  
 Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu  
 340                      345                      350  
 Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn  
 355                      360                      365  
  
 Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr  
 370                      375                      380  
 Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala  
 385                      390                      395                      400  
 Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro  
 405                      410                      415  
 His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu  
 420                      425                      430  
  
 Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu  
 435                      440                      445  
 Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys  
 450                      455                      460  
 Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met  
 485                      490                      495  
  
 Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val  
 500                      505                      510  
 Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr  
 515                      520                      525

Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp  
 530 535 540  
 Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His  
 545 550 555 560  
  
 Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln  
 565 570 575  
 Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu  
 580 585 590  
 Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys  
 595 600 605  
 Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys  
 610 615 620  
  
 Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser  
 625 630 635 640  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 645 650 655  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys  
 660 665 670  
 Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser  
 675 680 685  
  
 Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val  
 690 695 700  
 Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala  
 705 710 715 720  
 Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp  
 725 730 735  
 Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val  
 740 745 750  
  
 Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp  
 755 760 765  
 Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

770 775

<210> 131

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 131

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 132

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 132

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 133

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 133

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacgg gacacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gtctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660  
ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720  
ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900  
ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960  
gactgccact gcata 975

<210> 134

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 134

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

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

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Gln | Asp | Trp | Leu |
| Asn | Gly | Lys | Glu |
| Tyr | Lys | Cys | Lys |
| Val | Ser | Asn | Lys |
| 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Leu | Pro | Ala |
| Pro | Ile | Glu | Lys |
| Thr | Ile | Ser | Lys |
| Ala | Lys | Gly | Gln |
| 100 | 105 | 110 |     |
| Pro | Arg | Glu | Pro |
| Gln | Val | Tyr | Thr |
| Leu | Pro | Pro | Ser |
| Arg | Glu | Glu | Met |
| 115 | 120 | 125 |     |
| Thr | Lys | Asn | Gln |
| Val | Ser | Leu | Thr |
| Cys | Leu | Val | Lys |
| Gly | Phe | Tyr | Pro |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 130 | 135 | 140 |     |
| Ser | Asp | Ile | Ala |
| Val | Glu | Trp | Glu |
| Ser | Asn | Gly | Gln |
| Pro | Glu | Asn | Asn |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Tyr | Asp | Thr | Thr |
| Pro | Pro | Val | Leu |
| Asp | Ser | Asp | Gly |
| Ser | Phe | Phe | Leu |

165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220  
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240  
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255  
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala

260 265 270  
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285  
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300  
Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320  
Asp Cys His Cys Ile  
325

<210

> 135

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 135

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac | 120 |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag | 180 |

ccgcgggagg agcagtagcg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
ctgccccat cccggaagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacaagacca cgcctccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttctctta tagcaagctc 540  
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 136  
<211> 984  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 136  
gcacctgaac tctggggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtggag tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtagcg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
gaccactgtc cgtcgggcc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc 780

atcgcgcggt gcccgagcca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
ctgcaccgcc tgaagcccga cagggtgcca gcgccctgct gcgtgccccg cagctacaat 900



cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 137  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 137

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

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

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

130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln

245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr

275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 138

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 138

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtagcg gagcacgtac cgtgtgtgca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctccgtg gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtgggtgga 660

gcgcgcgacg gagaccactg tccgtcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgctgcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggagggtgcaa 780

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgtgac cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 139

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 139

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly  
210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

330

<210> 140

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 140

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215  
 <210> 141  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 141  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145                      150                      155                      160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
                                 165                      170                      175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                                 180                      185                      190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                 195                      200                      205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                                 210                      215

<210> 142

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                 polynucleotide"

<400> 142

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc                      60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac                      120  
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag                      180  
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac                      240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc                      300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcgagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc                      360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa                      420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac                      480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc                      540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag                      600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt                      660  
ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg                      720  
ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg                      780  
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc                      840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900  
ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960  
gactgccact gcata 975

<210> 143

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 143

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu



165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
 210 215 220  
 Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
 225 230 235 240  
 Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
 245 250 255  
 Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
 260 265 270  
  
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
 275 280 285  
 Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
 290 295 300  
 Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Asp Cys His Cys Ile  
 325

<210> 144

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 144

gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctcaaagcc gaaggacacc 60  
 ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120  
 ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacacaa 180

ccccgcgaag aacagtacgg gagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtccac 240  
caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgt 300  
cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtca gccigacttg tctcgtgaag 420  
ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480  
tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540  
accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600  
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 145

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 145

gcacctgaac tectgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gccigacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgatat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttccteta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcagggt gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
gaccactgtc cgtcgggcc cgggcggttc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720  
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggag gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgccccg cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960  
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 146  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 146

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 210 215 220  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 225 230 235 240  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 245 250 255  
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
 260 265 270  
  
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
 275 280 285  
 Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
 290 295 300  
 Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
 305 310 315 320  
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325  
  
 <210> 147  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 147  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 148

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400

> 148

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 149

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 149

gcgccggaac tgctgggcgg ccgagcgtg tttctgttc cgccgaaacc gaaagatacc 60  
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggctggaag tgcataacgc gaaaacacaaa 180  
ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240  
caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300  
ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360  
tgcccgccga gccgcaaaga aatgacacaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420  
ggcttttatc cgagcgatat tgcgttgga tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480  
tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct ttttctgta tagcaaactg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600  
gcgtgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcaacggc 660  
gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg 720  
gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780  
attggcgctg gcccagacca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840  
ctgcatgcc tgaaccgga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900  
ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggctgagcc tgcagaccta tgatgatctg 960

ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 150

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 150

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn



260 265 270  
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300  
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320  
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 151

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 151

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
tgtccccc at cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540  
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 152

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 152

gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggctggaag tgcataacgc gaaaacaaaa 180

ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgctggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaag gccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

tgcccgcga gccgcaaaga aatgacaaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420

ggcttttatt cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct tttttctgta tagcaaactg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600

gcgctgcata accattatcc ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcgatggc 660

gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg 720

gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780

attggcgcgt gcccagacca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840

ctgcatcgcc tgaaacgga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccgga gagctataac 900

ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggctgagcc tgcagaccta tgatgatctg 960

ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 153

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 153

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln

245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270  
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr

275 280 285  
Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

290 295 300  
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320  
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 154

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115                      120                      125  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130                      135                      140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145                      150                      155                      160  
 Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 165                      170                      175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180                      185                      190  
  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195                      200                      205  
 Gly Lys  
 210  
 <210> 155  
 <211> 209  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide"  
 <400> 155  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
  
 20                      25                      30  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35                      40                      45  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 50                      55                      60  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65                      70                      75                      80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly

<210> 156

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 156

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct  | 60  |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac | 180 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggtt gaatggcaag  | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc | 300 |

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac cgggaggag 360  
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccggtg 480  
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcagggtgg 540  
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 780  
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840  
gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 157

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 157

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

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

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Glu | Tyr | Lys | Cys |
| Lys | Val | Ser | Asn |
| Lys | Ala | Leu | Pro |
| Ala | Pro | Ile | Glu |
| 85  | 90  | 95  |     |
| Lys | Thr | Ile | Ser |
| Lys | Ala | Lys | Gly |
| Gln | Pro | Arg | Glu |
| Pro | Gln | Val | Tyr |

100                      105                      110  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115                      120                      125  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
  
 130                      135                      140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145                      150                      155                      160  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165                      170                      175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180                      185                      190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
  
 195                      200                      205  
 Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
 210                      215                      220  
 Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
 245                      250                      255  
 Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
  
 260                      265                      270  
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
 275                      280                      285  
 Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
 290                      295                      300  
 Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 305                      310                      315  
 <210> 158  
 <211> 633  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence



<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 158

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct   | 60  |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac | 180 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag  | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc | 300 |
| aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 420 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg | 480 |
| ctgaagtccg acggctcctt cttctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg   | 540 |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg  | 600 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                               | 633 |

<210> 159

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 159

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct   | 60  |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac | 180 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag  | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc | 300 |
| aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag | 360 |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc | 420 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccggtg | 480 |
| ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg   | 540 |

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcggggccc 660  
gggcgttgct gccgtctgca cacggtcgc gcgtcgttg aagacctggg ctgggccgat 720  
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccac 840

acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900  
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
ata 963

<210> 160

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 160

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320

Ile

<210> 161

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly Lys

210

<210> 162

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195

200

205

Gly

<210> 163

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 163

```
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct      60
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg    120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag    240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc    300

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag      360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccggtg    480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg    540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc    660
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg    720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg      780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca    840
gcgccctgct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc    900
ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata          954
```

<210> 164

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His

210 215 220  
 Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
 245 250 255  
 Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His

260 265 270  
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
 275 280 285  
 Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
 290 295 300  
 Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305 310 315

<210> 165

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 165

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ccatccgtgt tctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg   | 60  |
| gaagtgactt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagagggtcaa gttcaattgg | 120 |
| tatgtggacg gagtgggaagt gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacaat | 180 |
| agcacctacc gcgtggtgag cgctcttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag  | 240 |
| gaatacaagt gtaagggtgc caacaaggcc ctccccgctc ccatcgaaaa gaccatctca  | 300 |
| aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag  | 360 |
|                                                                    |     |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacttgt ctgctgaagg gcttctatcc cagcgatatt  | 420 |
| gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact acaaaactac cccacccgtg  | 480 |
| ctgaaatctg atgggtcctt ctctctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgctgg  | 540 |
| caacaaggca atgtctttag ctgctcagtg atgcatgagg ctctccataa tcactacact  | 600 |
| cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa                                   | 630 |



<210> 166

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 166

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      | 60  |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac  | 180 |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc  | 300 |
| aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag   | 360 |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 420 |
| gcccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg | 480 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg  | 540 |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg  | 600 |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc  | 660 |
| gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgtgga aagacctggg ctgggccgat  | 720 |
| tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag   | 780 |
| ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac  | 840 |
| acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaag   | 900 |
| accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc  | 960 |
| ata                                                                | 963 |

<210> 167

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 167

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
245 250 255  
Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
260 265 270  
Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285  
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300  
Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320  
Ile

<210> 168

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 168

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 Gly 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 Lys Glu Met 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 Lys 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> 169

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 169

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 Gly 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 Glu Glu Met 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 Asp Thr Thr Pro Pro  
165 170 175  
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp 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  
<210> 170  
<211> 1005  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 170

gacaaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60  
 ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtaggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240  
 cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300  
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctcccccat cccgggagga gatgaccaag 420  
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgcctccctg gctggactcc 540

gacggctcct tcttctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660  
 ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg 720  
 cacacggtcc gcgcgtcgt ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 780  
 gagggtcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccagcc agttccgggc ggcaaacatg 840  
 cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacggtgcc agcgccctgc 900  
 tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 960

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 171

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 171

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 Gly 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 Glu Glu Met 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 Asp Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp 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 Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 225 230 235 240  
 His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 245 250 255  
 Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 260 265 270  
 Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
 275 280 285  
  
 His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala

290 295 300  
 Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 325 330 335

<210> 172

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 172

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacaaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tctgtggggg accgtcagtc | 60  |
| ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca  | 120 |
| tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac  | 180 |
| ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac  | 240 |
| cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag  | 300 |
| tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa  | 360 |
| gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag  | 420 |
|                                                                    |     |
| aaccaggtca gcctgacctg cctgttcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag  | 480 |
| tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctgaagtcc | 540 |
| gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg   | 600 |
| aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc  | 660 |
| ctctccctgt ctccgggtaa a                                            | 681 |

<210> 173

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"



<400> 173

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gacaaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc | 60   |
| ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca  | 120  |
| tgctgtgttg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac  | 180  |
| ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac  | 240  |
| cgtgtgtgta gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag    | 300  |
| tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa  | 360  |
| gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag   | 420  |
|                                                                    |      |
| aaccaggtea gcctgacctg cctgttcaaa ggctttctatc ccagcgacat cggcgtggag | 480  |
| tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgcctcccg tctggactcc   | 540  |
| gacggctcct tcttctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg   | 600  |
| aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc  | 660  |
| ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc    | 720  |
| tgcctgtgc acacggtccg gcgctcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg    | 780  |
| tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc atcggcgctg gcccagacca gtccgggcg    | 840  |
|                                                                    |      |
| gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca  | 900  |
| gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc    | 960  |
| ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata        | 1014 |

<210> 174

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 174

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 Gly 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 Glu Glu Met 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 Asp Thr Thr Pro Pro  
 165 170 175  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp 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 Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 225 230 235 240  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 245 250 255  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 260 265 270  
  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 275 280 285  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

290 295 300  
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
305 310 315 320  
Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
325 330 335

Cys Ile

<210> 175

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 175

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

35 40 45  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60  
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160  
 Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205

Gly Lys

210

<210> 176

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 176

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205  
 Gly

<210> 177

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 177

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct     | 60  |
| gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg  | 180 |
|                                                                    |     |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag    | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc   | 300 |
| aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag     | 360 |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc  | 420 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccggtg | 480 |
| ctggactcgg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg   | 540 |

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgcctgtct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 178

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 179

<211> 633

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 179

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cggaccacct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 633

<210> 180

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 180

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cggaccacct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgctg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720



tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
 ttccgggagg caaacatgca cgcgagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840  
 acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900  
 accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960  
 ata 963

<210> 181

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145                      150                      155                      160  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
                                  165                      170                      175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
                                  180                      185                      190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
                                  195                      200                      205  
 Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
                                  210                      215                      220  
 Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
 225                      230                      235                      240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
                                  245                      250                      255  
 Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
                                  260                      265                      270  
 Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
                                  275                      280                      285  
 Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
                                  290                      295                      300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
 305                      310                      315                      320  
 Ile

<210> 182

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 182

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
  
                   20                    25                    30  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
                   35                    40                    45  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
                   50                    55                    60  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
  
                   85                    90                    95  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
                   100                    105                    110  
 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
                   115                    120                    125  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
                   130                    135                    140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
  
 145                    150                    155                    160  
 Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
                   165                    170                    175  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
                   180                    185                    190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
                   195                    200                    205  
 Gly Lys  
                   210  
 <210> 183  
 <211> 209  
 <212>  
 > PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly

<210> 184

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 184

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt ctctcttat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtcgt gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840

gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 185

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 185

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15  
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30  
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60  
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100 105 110  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205  
Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His  
210 215 220  
Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225 230 235 240  
Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser

245 250 255  
Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260 265 270  
Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser  
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290 295 300  
Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315

<210> 186

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 186

ccatccgtgt tctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg 60  
gaagtgactt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagaggtcaa gttcaattgg 120

tatgtggacg gagtggaaagt gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacggg 180  
agcacctacc gcgtggtgag cgctccttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag 240  
gaatacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctccccgtc ccatcgaaaa gaccatctca 300  
aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag 360  
atgaccaaga accaggtcag cctgacttgt ctgctgaagg gcttctatcc cagcgatatt 420  
gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact aaaaaactac cccacccgtg 480  
ctgaaatctg atgggtcctt cttcctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgctgg 540

caacaaggca atgtcttttag ctgctcagtg atgcatgagg ctctccataa tcactacact 600  
cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 187

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 187

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct    | 60  |
| gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg  | 120 |
| tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg  | 180 |
|                                                                    |     |
| agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag   | 240 |
| gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc   | 300 |
| aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag   | 360 |
| atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc | 420 |
| gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctccctg   | 480 |
| ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg  | 540 |
| cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg  | 600 |
|                                                                    |     |
| cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc  | 660 |
| gggcgttgct gccgtctgca caggtccgc gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat    | 720 |
| tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag   | 780 |
| ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac  | 840 |
| acggtgccag cgcctgctg cgtgcccgc agtacaatc ccatggtgct cattcaaaag     | 900 |
| accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc  | 960 |
| ata                                                                | 963 |

<210> 188

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 188

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu |



20 25 30  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 35 40 45  
  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
 50 55 60  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 65 70 75 80  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 85 90 95  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
 100 105 110  
  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 115 120 125  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 130 135 140  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
 165 170 175  
  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 180 185 190  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 195 200 205  
 Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
 210 215 220  
 Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
 225 230 235 240  
  
 Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
 245 250 255  
 Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
 260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285  
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320  
Ile

<210> 189

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 189

Met Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
1 5 10 15  
Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp

20 25 30  
Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
35 40 45

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
50 55 60

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
65 70 75 80  
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly

85 90 95  
Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
100 105 110  
Ile

<210> 190

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 190

atggcgcgca acggggacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgtgccc tctgcacacg 60  
gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtgcc acgggaggtg 120

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgccg agccagtcc gggcggcaaa catgcacgcg 180  
cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 240  
cccgcagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag 300  
acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat aa 342

<210> 191

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 191

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

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

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
|----|----|----|----|

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160  
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205  
Gly Lys  
210  
<210> 192  
<211> 209  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"  
<400> 192  
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15  
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30  
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60  
Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95  
  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110  
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
115 120 125  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160  
  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205  
Gly

<210> 193

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 193

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccgacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180  
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
 aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc cggggaggag 360  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
 ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcagggtg 540  
 cagcagggga acgtcttctc atgtccctg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
 tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 720  
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 780  
 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgcctgtct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
 ggggtgtcgc tcagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 194

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His

210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu

225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser

245 250 255

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

260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser

275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu

290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305 310 315

<210> 195

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 195

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcattgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 196

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 196

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcattgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 360



atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660  
gggcgttgct gccgtctgca caggtccgc gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat 720  
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780  
ttccggcgcg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac 840  
acggtgccag cgcctgtgt cgtgcccgc agctacaatc ccatgggtgt cattcaaaag 900  
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 197

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys  
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp  
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala  
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr  
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val  
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly  
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys  
305 310 315 320

Ile

<210> 198

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195                      200                      205

Gly Lys

210

<210> 199

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 199

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1                      5                      10                      15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20                      25                      30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35                      40                      45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg  
50                      55                      60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65                      70                      75                      80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85                      90                      95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
100                      105                      110

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130                      135                      140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val  
145                      150                      155                      160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 200

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 200

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 60  
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcttcgacc aggactggct gaatggcaag 240  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag 360  
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660  
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720  
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg 780  
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840

gcgccctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900  
ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 201

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195                      200                      205  
Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His

210                      215                      220  
Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu  
225                      230                      235                      240  
Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser  
245                      250                      255  
Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His  
260                      265                      270  
Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser

275                      280                      285  
Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu  
290                      295                      300  
Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305                      310                      315

<210> 202

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 202

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgcccccatg ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg 540  
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 203  
<211> 963  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 203

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc cggaccct 60  
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180  
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctgcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300  
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc cggggaggag 360  
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480  
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gacgaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgct cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660  
gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720  
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgctg cccgagccag 780  
ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccagc 840  
acggtgccag cgccctgtg cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900  
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 204  
<211> 321  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence



<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys

210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp

225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala

245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr

260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val

275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly

290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys

305 310 315 320

Ile

<210> 205

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 205

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 206

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 206

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

|                                                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
|                                                           | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |  |
| His                                                       | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu |  |  |  |
| 35                                                        |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Val                                                       | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr |  |  |  |
| 50                                                        |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Tyr                                                       | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn |  |  |  |
| 65                                                        |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |  |  |  |
| Gly                                                       | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro |  |  |  |
| 85                                                        |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Ile                                                       | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln |  |  |  |
| 100                                                       |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Val                                                       | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val |  |  |  |
| 115                                                       |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Ser                                                       | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val |  |  |  |
| 130                                                       |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Glu                                                       | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Asp | Thr | Thr | Pro |  |  |  |
| 145                                                       |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |  |  |  |
| Pro                                                       | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Asp | Leu | Thr |  |  |  |
| 165                                                       |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Val                                                       | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val |  |  |  |
| 180                                                       |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Met                                                       | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu |  |  |  |
| 195                                                       |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Ser Pro Gly                                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| 210                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <210> 207                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <211> 960                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <212> DNA                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <213> Artificial Sequence                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <220><221> source                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| <                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| 223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |

polynucleotide"

<400> 207

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| ggtggcccg  | cagtcttct  | cttccccca  | aaaccaagg  | acaccctcat | gatctcccg  | 60  |
| acccctgagg | tcacatgct  | ggtggtggac | gtgagccacg | aagaccctga | ggtcaagttc | 120 |
| aactggtacg | tggacggcgt | ggaggtgcat | aatgccaaga | caaagccgcg | ggaggagcag | 180 |
| tacaacagca | cgtaccgtgt | ggtcagcgtc | ctcaccgtcc | tgcaccagga | ctggctgaat | 240 |
| ggcaaggagt | acaagtgcaa | ggtctccaac | aaagccctcc | cagcccccat | cgagaaaacc | 300 |
| atctccaaag | caaagggca  | gccccgagaa | ccacaggtgt | acaccctgcc | cccatcccg  | 360 |

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaggagatga | ccaagaacca | ggtcagcctg | acctgcctgg | tcaaaggctt | ctatcccagc | 420 |
| gacatcgccg | tggagtggga | gagcaatggg | cagccggaga | acaactacga | caccacgcct | 480 |
| cccgtgctgg | actccgacgg | ctctctcttc | ctctatagcg | acctcaccgt | ggacaagagc | 540 |
| aggtggcagc | aggggaacgt | cttctcatgc | tccgtgatgc | atgaggctct | gcacaaccac | 600 |
| tacacgcaga | agagcctctc | cctgtctccg | ggtggagacc | actgtccgct | cgggcccggg | 660 |
| cgttgctgcc | gtctgcacac | ggtcgcgcgc | tcgctggaag | acctgggctg | ggccgattgg | 720 |
| gtgctgtcgc | cacgggaggt | gcaagtgacc | atgtgcatcg | gcgcgtgccc | gagccagttc | 780 |

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| cgggcggcaa | acatgcacgc | gcagatcaag | acgagcctgc | accgcctgaa  | gcccgcacgc | 840 |
| gtgccagcgc | cctgctgcgt | gcccgccagc | tacaatccca | tggctgctcat | tcaaaagacc | 900 |
| gacaccgggg | tgctgctcca | gacatgat   | gacttgtag  | ccaaagactg  | cactgcata  | 960 |

<210> 208

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 208

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

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

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
210 215 220

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
225 230 235 240

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
245 250 255

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser  
260 265 270

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
275 280 285

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val

290 295 300

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305 310 315 320

<210> 209

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 209

ggtggcccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct 480

cccgtgctga agtccgacgg ctccttcttc ctctatagca agtcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 210

<211> 969

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 210

ggtggcccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180  
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctacacgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300  
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360  
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600  
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660  
gggcccgggc gttgctgccc tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720  
gccgattggg tgctgtgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccc 780  
agccagtcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca cgcctgaag 840  
cccgcacagg tgccagcgcc ctgtgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900

caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag acctatgatg acttgtagc caaagactgc 960  
cactgcata 969

<210> 211

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 211

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn



65                                70                                75                                80  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
  
                              85                                90                                95  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
                              100                                105                                110  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
                              115                                120                                125  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
                              130                                135                                140  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro  
  
 145                                150                                155                                160  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr  
                              165                                170                                175  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
                              180                                185                                190  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
                              195                                200                                205  
 Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
  
 210                                215                                220  
 Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
 225                                230                                235                                240  
 Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
                              245                                250                                255  
 Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
                              260                                265                                270  
 Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
  
 275                                280                                285  
 Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
                              290                                295                                300  
 Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
 305                                310                                315                                320

His Cys Ile

<210> 212

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 212

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly Lys  
210

<210> 213

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 213

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly

210

<210> 214

<211> 960

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 214

ggtagggccgt cagtcttcct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctateccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cggggccggg 660

cgttctgtcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgtggaag acctgggctg ggccgatttg 720

gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780

cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgcacacg 840  
gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc 900  
gacaccgggg tgctgctcca gacctatgat gacttgtag ccaaagactg ccaactgcata 960

<210> 215

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 215

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

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

|     |                     |                     |                         |
|-----|---------------------|---------------------|-------------------------|
| 65  | 70                  | 75                  | 80                      |
| Gly | Lys Glu Tyr Lys Cys | Lys Val Ser Asn     | Lys Ala Leu Pro Ala Pro |
|     | 85                  | 90                  | 95                      |
| Ile | Glu Lys Thr Ile Ser | Lys Ala Lys Gly     | Gln Pro Arg Glu Pro Gln |
|     | 100                 | 105                 | 110                     |
| Val | Cys Thr Leu Pro Pro | Ser Arg Glu Glu Met | Thr Lys Asn Gln Val     |
|     | 115                 | 120                 | 125                     |
| Ser | Leu Thr Cys Leu Val | Lys Gly Phe Tyr     | Pro Ser Asp Ile Ala Val |

|     |                     |                         |
|-----|---------------------|-------------------------|
| 130 | 135                 | 140                     |
| Glu | Trp Glu Ser Asn Gly | Gln Pro Glu Asn Asn Tyr |
|     | 145                 | 150                     |
| Pro | Val Leu Asp Ser Asp | Gly Ser Phe Phe Leu Tyr |
|     | 155                 | 160                     |
| Pro | Val Leu Asp Ser Asp | Gly Ser Phe Phe Leu Tyr |

165 170 175  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190  
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205  
Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg  
210 215 220  
Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp  
225 230 235 240  
Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys  
245 250 255  
Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

260 265 270  
Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro  
275 280 285  
Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val  
290 295 300  
Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315 320

<210> 216

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 216

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| ggtggcccg  | cagtcttct  | cttccccca  | aaaccaagg  | acaccctcat | gatctcccg  | 60  |
| accctgagg  | tcacatgct  | ggtggtggac | gtgagccacg | aagaccctga | ggtcaagttc | 120 |
| aactggtacg | tggacggcgt | ggaggtgcat | aatgccaaga | caaagccgcg | ggaggagcag | 180 |
| tacaacagca | cgtaccgtgt | ggtcagcgtc | ctcaccgtcc | tgcaccagga | ctggctgaat | 240 |
| ggcaaggagt | acaagtgcaa | ggtctccaac | aaagccctcc | cagcccccac | cgagaaaacc | 300 |

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 360

aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480

cccgtgctga agtccgacgg ctcttcttct ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 217

<211> 969

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 217

ggtggcccg cagtcttct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 60

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660

gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgctg cgctggaaga cctgggctgg 720

gccgattggg tctgtctgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccc 780

agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag 840

cccgacacgg tgccagcgcc ctgtgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgtcatt 900

caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag acctatgatg acttgtagc caaagactgc 960

cactgcata 969

<210> 218

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 218

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190



Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
210 215 220

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
225 230 235 240

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
245 250 255

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
305 310 315 320

His Cys Ile

<210> 219

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 219

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50

55

60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65

70

75

80

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

85

90

95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100

105

110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115

120

125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130

135

140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

145

150

155

160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Pro Gly Lys

210

<210> 220

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1                      5                      10                      15  
  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                     20                      25                      30  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
                     35                      40                      45  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
                     50                      55                      60  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65                      70                      75                      80  
  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
                     85                      90                      95  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
                     100                      105                      110  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
                     115                      120                      125  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
                     130                      135                      140  
  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
                     165                      170                      175  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                     180                      185                      190  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
                     195                      200                      205  
  
 Pro Gly  
                     210  
 <210> 221  
 <211> 957  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 221

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| ggcccgtag  | tcttctctt  | cccccaaaa  | ccaaggaca  | ccctcatgat | ctcccggacc | 60  |
| ctgaggtea  | catgcgtgt  | ggtggacgtg | agccacgaag | accctgaggt | caagttcaac | 120 |
| tggtagctgg | acggcgtgga | ggtgcataat | gccaagacaa | agccgcggga | ggagcagtag | 180 |
| aacagcacgt | accgtgtgt  | cagcgtcttc | accgtcctgc | accaggactg | gctgaatggc | 240 |
| aaggagtaca | agtgaaggt  | ctccaacaaa | gcctccag   | ccccatcga  | gaaaaccatc | 300 |
|            |            |            |            |            |            |     |
| tccaaagcca | aagggcagcc | ccgagaacca | caggtgtaca | ccctgcccc  | atcccgggag | 360 |
| gagatgacca | agaaccaggt | cagcctgacc | tgcctgttca | aaggttcta  | tcccagcgac | 420 |
| atcgccgtgg | agtgggagag | caatgggcag | ccggagaaca | actacgacac | cacgcctccc | 480 |
| gtgctggact | ccgacggctc | cttctcttc  | tatagcgacc | tcaccgtgga | caagagcagg | 540 |
| tggcagcagg | ggaacgtctt | ctcatgtctc | gtgatgcatg | aggctctgca | caaccactac | 600 |
| acgcagaaga | gcctctccct | gtctccgggt | ggagaccact | gtccgctcgg | gcccgggcgt | 660 |
| tgctgccgtc | tgacacgggt | ccgcgcgtcg | ctggaagacc | tgggctgggc | cgattgggtg | 720 |
|            |            |            |            |            |            |     |
| ctgtcgccac | gggaggtgca | agtgaccatg | tgcacggcg  | cgtgcccag  | ccagttccgg | 780 |
| gcggcaaaca | tgacgcgca  | gatcaagacg | agcctgcacc | gcctgaagcc | cgacacgggt | 840 |
| ccagcgccct | gctgcgtgcc | cgccagctac | aatcccatgg | tgtcattca  | aaagaccgac | 900 |
| accgggggtg | cgtccagac  | ctatgatgac | ttgttagcca | aagactgcca | ctgcata    | 957 |

<210> 222

<211> 319

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 222

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ile | Ser | Arg | Thr |
| Pro | Glu | Val | Thr |
| Cys | Val | Val | Val |
| Asp | Val | Ser | His |
| 20  | 25  | 30  |     |

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 35 40 45  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 65 70 75 80  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130 135 140  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205  
 Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 210 215 220  
 His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 225 230 235 240  
 Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 245 250 255  
 Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
 260 265 270  
 His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala

275 280 285  
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
290 295 300  
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
305 310 315  
<210> 223  
<211> 633  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 223  
ggcccgtagc tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60  
cctgaggtag catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac 120  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag 180  
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctctg accaggactg gctgaatggc 240  
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccttcccag ccccatcga gaaaaccatc 300  
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggaag 360  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggtttcta tcccagcgac 420  
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 480  
gtgctgaagt ccgacggctc ctttctcttc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 540  
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggtctgca caaccactac 600  
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633  
<210> 224  
<211> 1032  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 224

atggacatga gggtgcccg tcaagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120  
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180  
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240  
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300  
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480  
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600  
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660  
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccactgtccg 720  
ctcgggcccc ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgtgga agacctgggc 780  
tgggcccatt ggggtgctgc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgctgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900  
aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcga gctacaatcc catggtgctc 960  
attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020  
tgccactgca ta 1032

<210> 225

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 225

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val |    |    |    |
|                                                                 | 35 | 40 | 45 |

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 50 55 60  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
  
 65 70 75 80  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 85 90 95  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 100 105 110  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 115 120 125  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
  
 130 135 140  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
  
 195 200 205  
 Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 210 215 220  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 225 230 235 240  
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 245 250 255  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
  
 260 265 270  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 275 280 285  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr



290 295 300  
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 305 310 315 320  
 Cys Ile

<210> 226

<211> 211

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 226

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

145                      150                      155                      160  
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
165                      170                      175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180                      185                      190  
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
195                      200                      205

Pro Gly Lys

210

<210> 227

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 227

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1                      5                      10                      15  
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
20                      25                      30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
35                      40                      45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
50                      55                      60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65                      70                      75                      80  
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
85                      90                      95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
100                      105                      110

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

115 120 125  
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140  
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
145 150 155 160  
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
165 170 175  
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
180 185 190  
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205  
Pro Gly  
210  
<210> 228  
<211> 1023  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 228  
atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggt gagaggtgcg 60  
cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120  
cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 180  
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240  
  
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300  
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc 420  
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 480  
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720

gggcgttgct gccgtctgca cagggtccgc gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat 780

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840

ttccggggcg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac 900

acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960

accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020

ata 1023

<210> 229

<211> 319

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 229

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

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

115                      120                      125  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130                      135                      140  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165                      170                      175  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180                      185                      190  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195                      200                      205  
 Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu  
 210                      215                      220  
 His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val  
 225                      230                      235                      240  
  
 Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro  
 245                      250                      255  
 Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu  
 260                      265                      270  
 His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala  
 275                      280                      285  
 Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser  
 290                      295                      300  
  
 Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 305                      310                      315  
 <210> 230  
 <211> 633  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 230

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| ggccccgtcag tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc | 60  |
| cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac   | 120 |
| tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac   | 180 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc | 240 |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc  | 300 |
| tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atgccggaag  | 360 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac | 420 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc  | 480 |
| gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcttc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg | 540 |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac | 600 |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa | 633 |
|--------------------------------------|-----|

<210> 231

<211> 966

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 231

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| ggccccgtcag tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc | 60  |
| cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac   | 120 |
| tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac   | 180 |
| aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc   | 240 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc  | 300 |
| tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atccccggag  | 360 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac | 420 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc  | 480 |
| gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg | 540 |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac | 600 |
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg | 660 |

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 720  
gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa gtgacctgt gcatcggcgc gtgcccgagc 780  
cagttccggg cggcaaacat gcacgcgag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 840  
gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gtcattcaa 900  
aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgtagcaa agactgccac 960  
tgcata 966

<210> 232

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 232

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

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

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro  
 145 150 155 160  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val  
 165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180 185 190  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195 200 205  
 Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys  
 210 215 220  
 Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala  
 225 230 235 240

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly  
 245 250 255  
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys  
 260 265 270  
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys  
 275 280 285  
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr  
 290 295 300

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His  
 305 310 315 320  
 Cys Ile

<210> 233

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 233



Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60  
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 234

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 234

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag  | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgaccacc  | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa | 420 |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac  | 480 |
| tagcacacca cgcctccgtg gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc  | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga  | 660 |
| gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg   | 720 |
| gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tgcacacggg aggtgcaagt gaccatgtgc  | 780 |
| atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaactatgc acgcgcagat caagacgagc | 840 |
| ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat  | 900 |
| cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg  | 960 |
| ttagccaaag actgccactg cata                                         | 984 |

<210> 235

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 235

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270  
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285  
Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300  
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 236

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 236

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60  
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
65 70 75 80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

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

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 237

<211> 1044

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 237

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
 cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180  
 ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240  
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tagacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720  
gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgcgctctgc acacggtccg cgcgtcgtg 780

gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc 840  
atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaactgc acgcgcagat caagacgagc 900  
ctgcaccgcc tgaagcccga cagggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020  
ttagccaaag actgccactg cata 1044

<210> 238

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 238

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly  
225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val  
245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro  
260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe  
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
340 345

<210> 239

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 239

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc   | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac  | 120 |
|                                                                    |     |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgaggg tgcataatgc caagacaaag   | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac  | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc  | 300 |
| cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa ggccagcccc gagaaccaca ggtgaccacc   | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa  | 420 |
| ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc    | 540 |
|                                                                    |     |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga  | 660 |
| gcgcgcaacg gagaccactg tccgtctggg cccgggcggt gctgccgtct gcacacggtc  | 720 |
| cgcgctgcg tggaagacct gggtctgggc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa   | 780 |
| gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag   | 840 |
| atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc  | 900 |
| gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc  | 960 |
|                                                                    |     |
| tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata                             | 996 |

<210> 240

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 240

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val |



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Tyr | Gly | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Thr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Asp | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Ser | Asp | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Ala | Arg | Asn | Gly |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | His | Cys | Pro | Leu | Gly | Pro | Gly | Arg | Cys | Cys | Arg | Leu | His | Thr | Val |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Arg | Ala | Ser | Leu | Glu | Asp | Leu | Gly | Trp | Ala | Asp | Trp | Val | Leu | Ser | Pro |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Glu | Val | Gln | Val | Thr | Met | Cys | Ile | Gly | Ala | Cys | Pro | Ser | Gln | Phe |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu  
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn  
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr  
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325 330

<210> 241

<211> 2145

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 241

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60  
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120  
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180  
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240  
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300  
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360  
gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480  
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540  
aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaacagag actcaagtgt 600  
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660  
cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720  
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780  
gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaataatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960  
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020  
tactctgtcg tgctgtgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080  
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140  
gtggaagagc ctcaagaatt aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200  
tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt gaaaaagtgg gcagcaaagt ttgtaacat 1320  
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380  
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440  
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500  
gagtttaagt ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560  
agacaaatca agaacaacac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620  
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gtgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740  
gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagcca agcagctcag 1800  
cagggaagcg cgcgcgacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 1860  
cacacggtcc gcgctcgtt ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg 1920  
gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg 1980  
cacgcgaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 2040  
tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatgggt ctcatcaca agaccgacac cggggtgtcg 2100

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2145

<210> 242

<211> 715

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 242

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
| Gln | Cys | Pro | Phe | Glu | Asp | His | Val | Lys | Leu | Val | Asn | Glu | Val | Thr | Glu |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Ala | Lys | Thr | Cys | Val | Ala | Asp | Glu | Ser | Ala | Glu | Asn | Cys | Asp | Lys |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Leu | His | Thr | Leu | Phe | Gly | Asp | Lys | Leu | Cys | Thr | Val | Ala | Thr | Leu |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Arg | Glu | Thr | Tyr | Gly | Glu | Met | Ala | Asp | Cys | Cys | Ala | Lys | Gln | Glu | Pro |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Arg | Asn | Glu | Cys | Phe | Leu | Gln | His | Lys | Asp | Asp | Asn | Pro | Asn | Leu |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Arg | Leu | Val | Arg | Pro | Glu | Val | Asp | Val | Met | Cys | Thr | Ala | Phe | His |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Asn | Glu | Glu | Thr | Phe | Leu | Lys | Lys | Tyr | Leu | Tyr | Glu | Ile | Ala | Arg |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | His | Pro | Tyr | Phe | Tyr | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Phe | Phe | Ala | Lys | Arg |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Lys | Ala | Ala | Phe | Thr | Glu | Cys | Cys | Gln | Ala | Ala | Asp | Lys | Ala | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |
| Cys | Leu | Leu | Pro | Lys | Leu | Asp | Glu | Leu | Arg | Asp | Glu | Gly | Lys | Ala | Ser |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ala | Lys | Gln | Arg | Leu | Lys | Cys | Ala | Ser | Leu | Gln | Lys | Phe | Gly | Glu |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Ala | Phe | Lys | Ala | Trp | Ala | Val | Ala | Arg | Leu | Ser | Gln | Arg | Phe | Pro |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Ala | Glu | Phe | Ala | Glu | Val | Ser | Lys | Leu | Val | Thr | Asp | Leu | Thr | Lys |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Val | His | Thr | Glu | Cys | Cys | His | Gly | Asp | Leu | Leu | Glu | Cys | Ala | Asp | Asp |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |
| Arg | Ala | Asp | Leu | Ala | Lys | Tyr | Ile | Cys | Glu | Asn | Gln | Asp | Ser | Ile | Ser |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His  
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser  
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala  
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg  
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr  
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu  
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro  
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu  
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro  
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys  
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys  
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His  
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser  
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr  
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp  
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515                      520                      525  
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu  
 530                      535                      540  
  
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys  
 545                      550                      555                      560  
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val  
 565                      570                      575  
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala  
 580                      585                      590  
 Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp  
 595                      600                      605  
  
 His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg  
 610                      615                      620  
 Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg  
 625                      630                      635                      640  
 Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg  
 645                      650                      655  
 Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys  
 660                      665                      670  
  
 Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro  
 675                      680                      685  
 Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr  
 690                      695                      700  
 Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
 705                      710                      715  
 <210> 243  
 <211> 339  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 243

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys |
| 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |
| 145 |     |     |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Asp |
|     |     |     |     |     |     | 165 |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser |
|     |     |     |     |     |     | 180 |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg

225                      230                      235                      240  
Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
                         245                      250                      255

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
                         260                      265                      270  
Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
                         275                      280                      285  
Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
                         290                      295                      300  
Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
305                      310                      315                      320

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
                         325                      330                      335  
His Cys Ile

<210> 244

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 244

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtg ccaactccgt | 60  |
| ggcccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc    | 120 |
| cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac  | 180 |
|                                                                   |     |
| tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac | 240 |
| aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc | 300 |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 360 |
| tccaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccgggag     | 420 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggtttcta tcccagcgac | 480 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc  | 540 |



gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcacgtctc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtcgctcgg gcccgggcgt 720

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagtcccg 840

gcggcaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 900

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960

accggggtgt cgtccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 245

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 245

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys  
 130 135 140  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 145 150 155 160  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 180 185 190  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 195 200 205  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210 215 220  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 225 230

<210> 246

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 246

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtg ccaactccgt | 60  |
| ggcccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc    | 120 |
| cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac  | 180 |
| tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac | 240 |
| aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc  | 300 |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 360 |
|                                                                   |     |
| tccaaagcca aaggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgaag     | 420 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggtttcta tcccagcgac | 480 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc  | 540 |

gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600  
tggcagcagg ggaacgtctt ctcacgtctc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660  
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 247

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 247

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly

225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp

245 250 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr

260 265 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His

275 280 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro

290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln

305 310 315 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala

325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile

340

<210> 248

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 248

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggccccgtcag tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag acctgaggt caagttcaac 180

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt acctgtgtgt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttga caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagac 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgccctg ctgctgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 249

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 249

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35                      40                      45  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 50                      55                      60  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 65                      70                      75                      80  
  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 85                      90                      95  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 100                      105                      110  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 115                      120                      125  
 Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 130                      135                      140  
  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp  
 165                      170                      175  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 180                      185                      190  
 Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 195                      200                      205  
  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210                      215                      220  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg  
 225                      230                      235                      240  
 Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp  
 245                      250                      255  
 Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile  
 260                      265                      270  
  
 Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile  
 275                      280                      285

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys  
 290 295 300  
 Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys  
 325 330 335

His Cys Ile

<210> 250

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 250

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt  | 60  |
| ggccccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cccatcatgat ctcccggacc | 120 |
| cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac  | 180 |
| tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac  | 240 |
|                                                                    |     |
| aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc  | 300 |
| aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 360 |
| tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca cctgcccc atcccgggag    | 420 |
| gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggttcta tcccagcgac   | 480 |
| atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc   | 540 |
| gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg  | 600 |
| tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac   | 660 |
|                                                                    |     |
| acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt  | 720 |
| tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg  | 780 |
| ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg    | 840 |
| gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg  | 900 |
| ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac  | 960 |

accgggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgccca ctgcata 1017

<210> 251

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 251

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys  
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175



Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190  
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220  
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 252

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 252

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactgggtg ccaactccgt 60  
ggcccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 120  
cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 240  
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc 300  
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atgccggaag 420  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggttcta tcccagcgac 480  
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 540  
gtgtgaagt ccgacggctc cttcttcttc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600  
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac 660  
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 253

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 253

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly  
225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp  
245 250 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr  
260 265 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His  
275 280 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro  
290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln  
305 310 315 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala  
325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile  
340

<210> 254

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 254

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccgt 60

ggcccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggtttcta tcccagcgac 480

atgcccggtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

ccccggcggtt gctgcctgtc gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagac 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gtcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgtc gtcacagacc tatgatgact tgtagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 255

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 255

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
100 105 110

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
165 170 175

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

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
225 230 235 240

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
245 250 255

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
260 265 270

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
275 280 285

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
290 295 300

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
305 310 315 320

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
325 330 335

Asp Cys His Cys Ile

340

<210> 256

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 256

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg  | 60   |
| cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 120  |
| cggacccttg aggtcacatg cgtggtgggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag | 180  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 240  |
|                                                                    |      |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg   | 300  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa  | 360  |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc    | 420  |
| cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg ctctatccc    | 480  |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg  | 540  |
| cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag   | 600  |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac  | 660  |
|                                                                    |      |
| cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc  | 720  |
| gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat  | 780  |
| tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgctg cccgagccag   | 840  |
| ttccggcgcg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac  | 900  |
| acggtgccag cgccctgctg cgtgcccccc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag  | 960  |
| accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc  | 1020 |
| ata                                                                | 1023 |

<210> 257

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 257

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 258

<211> 699

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 258

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atggacatga gggtgcccg cagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg    | 60  |
| cgctgtggcc cgtcagctctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 120 |
| cggacccttg aggtcacatg cgtggtgggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggccaag | 180 |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 240 |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg   | 300 |
|                                                                    |     |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc acaaagccc tcccagcccc catcgagaaa   | 360 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc   | 420 |
| cgggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc  | 480 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg  | 540 |
| cctcccgctg tgaagtccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag  | 600 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac  | 660 |
| cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa                         | 699 |

<210> 259

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 259

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asp | Met | Arg | Val | Pro | Ala | Gln | Leu | Leu | Gly | Leu | Leu | Leu | Leu | Trp |
| 1   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Arg | Gly | Ala | Arg | Cys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |



20 25 30  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 35 40 45  
  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 50 55 60  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85 90 95  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100 105 110  
  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115 120 125  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 130 135 140  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145 150 155 160  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165 170 175  
  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180 185 190  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195 200 205  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210 215 220  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
 225 230 235 240  
  
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
 245 250 255  
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
 260 265 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
290 295 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
305 310 315 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
325 330 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
340

<210> 260

<211> 1032

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 260

atggacatga ggggtcccg cagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120  
cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 180  
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240  
cagtacaaca gcacgtaccg tgtgtgcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 300  
aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360  
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 480  
agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540  
cctcccgtgc tggactcga cggctccttc ttctctata gcgacctac cgtggacaag 600  
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac 660  
cactacacgc agaagagcct ctcctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga cactgtccg 720  
ctcgggcccc ggctgtgtg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc 780

tgggccgatt ggggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcga gctacaatcc catggtgctc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgctc cagacctatg atgacttggt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 261

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 261

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15  
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

115 120 125  
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
145 150 155 160  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
165 170 175  
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
180 185 190  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
195 200 205  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
210 215 220  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
225 230 235 240  
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
245 250 255  
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
260 265 270  
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
275 280 285  
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
290 295 300  
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
305 310 315 320  
Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
325 330 335  
Asp Cys His Cys Ile  
340

<210> 262

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 262

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggtg gagaggtgcg | 60  |
| cgctgtggcc cgicagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 120 |
| cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag | 180 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 240 |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg  | 300 |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa  | 360 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc   | 420 |
| cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc   | 480 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg  | 540 |
| cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag   | 600 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagge tctgcacaac  | 660  |
| cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc  | 720  |
| gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat  | 780  |
| tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgctg cccgagccag   | 840  |
| ttccggggcg caaacatgca cgcgcatgac aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac  | 900  |
| acggtgccag cgccctgctg cgtgccccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag  | 960  |
| accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc | 1020 |

|     |      |
|-----|------|
| ata | 1023 |
|-----|------|

<210> 263

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 263

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asp | Met | Arg | Val | Pro | Ala | Gln | Leu | Leu | Gly | Leu | Leu | Leu | Leu | Trp |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |
| Leu | Arg | Gly | Ala | Arg | Cys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |

20                                      25                                      30  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 35                                      40                                      45  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 50                                      55                                      60  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 85                                      90                                      95  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 100                                      105                                      110  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 115                                      120                                      125  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
 130                                      135                                      140  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 165                                      170                                      175  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 180                                      185                                      190  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 195                                      200                                      205  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 210                                      215                                      220  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 225                                      230  
 <210> 264  
 <211> 699  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 264

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg   | 60  |
| cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc | 120 |
| cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag    | 180 |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 240 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg | 300 |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa | 360 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatgc | 420 |
| cggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatccc   | 480 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg | 540 |
| cctccgtgc tgaagtccga cggctcctt ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag   | 600 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac | 660 |

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| cactacacgc agaagagcct ctcctgtct cgggtaaa | 699 |
|------------------------------------------|-----|

<210> 265

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 265

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
65 70 75 80

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
100 105 110

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
165 170 175

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

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
225 230 235 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
245 250 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
260 265 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
290 295 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu



305                      310                      315                      320  
 Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
                          325                      330                      335  
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
                          340

<210> 266

<211> 1032

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 266

atggacatga gggtgcccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg            60  
 cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc            120  
 cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag            180  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag            240  
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg            300  
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa            360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc            420  
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc            480  
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg            540  
 cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag            600  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac            660  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggtgcgc gcgacggaga cactgtccg            720  
 ctcgggcccc ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc            780

tgggccgatt gggctgtgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc            840  
 ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg            900  
 aagcccgaca cggtgccagc gccctgtctg gtcccccca gctacaatcc catggtgctc            960  
 attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac            1020  
 tgccactgca ta                                                                                            1032

<210> 267

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 267

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 268

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 268

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 269

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 269

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro  
210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 270

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 270

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgctggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacgttcc gcgcgtcgtt ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtgccacagg gaggtgcaag tgacctgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 271

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 271

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgctggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360  
 ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
 tacaagacca cgctcccggt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 272

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 272

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro  
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 273

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"



<400> 273

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaaacc caaggacacc  | 60  |
| ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac | 120 |
| cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag | 180 |
| ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac | 240 |
| caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc | 300 |
| cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc | 360 |
| ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa | 420 |
|                                                                   |     |
| ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac | 480 |
| tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc   | 540 |
| accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag  | 600 |
| gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga | 660 |
| gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg | 720 |
| gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc  | 780 |
| atcggcgctg gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc | 840 |
|                                                                   |     |
| ctgcaccgcc tgaagcccg caccgtgcca gcgcctgct gcgtgcccgc cagctacaat   | 900 |
| cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg | 960 |
| ttagccaaag actgccactg cata                                        | 984 |

<210> 274

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 274

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60  
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
65 70 75 80

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
210 215

<210> 275

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 275

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val |     |     |     |
|                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr |     |     |     |
|                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu |     |     |     |
|                                                                 | 50  | 55  | 60  |
| Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly                                 |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 |     |
| <210> 276                                                       |     |     |     |
| <211> 325                                                       |     |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |     |

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 276

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro

210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu  
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met  
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala  
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala  
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys  
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys  
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 277

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 277

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120  
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240  
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300  
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagccccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360  
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420  
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480  
tacgacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtec gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 278

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 278

gcacctgaac tectgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgt 300

cccacgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtea gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 279

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 279

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu  
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln  
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn  
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr  
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu  
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu  
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile  
325

<210> 280

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 280

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540



accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660  
gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720  
gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780  
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 840  
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgccg gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900  
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 281

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 281

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 282

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 282

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 283

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 283

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu



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

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175  
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215

<210> 285

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 285

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 286

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 286

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195                      200                      205  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210                      215  
 <210> 287  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide"  
 <400> 287  
  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
                  20                      25                      30  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
                  35                      40                      45  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
                  50                      55                      60  
  
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
                  85                      90                      95  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
                  100                      105                      110  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
                  115                      120                      125  
  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                  130                      135                      140  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu



165 170 175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 288

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 288

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 289

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 289

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175  
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 290

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 290

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
65 70 75 80  
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95  
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met  
115 120 125  
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140  
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160  
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190  
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205  
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 291

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 291

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His  
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met  
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215

<210> 292

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 292

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
100 105 110

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
195 200 205

Gly

<210> 293

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 293

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
20 25 30

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

35 40 45  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60  
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110  
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125  
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160  
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205  
Gly

<210> 294

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<

400> 294

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 Gly 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 Lys Glu Met 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 Lys 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

<210> 295

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 295

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130

135

140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145

150

155

160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165

170

175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180

185

190

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

195

200

205

Gly

<210> 296

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 296

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50

55

60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65

70

75

80

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

85

90

95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100

105

110

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

115

120

125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130

135

140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145

150

155

160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165

170

175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180

185

190

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

195

200

205

Gly

<210> 297

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 297

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50

55

60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly

<210> 298

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

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

195 200 205

Gly

<210> 299

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 299

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
100 105 110

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
145 150 155 160

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
195 200 205

Ser Pro Gly  
210

<210> 300

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 300

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15  
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30  
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45  
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60  
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80  
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110  
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125  
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140  
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

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

165 170 175  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly

210

<210> 301

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 301

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro



|                                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|
| 145                                                             |     |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     |     |  |     | 160 |
| Val                                                             | Leu | Lys | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |  | 175 |     |
| Asp                                                             | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |  | 190 |     |
| His                                                             | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |  | 205 |     |
| Pro Gly                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| 210                                                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <210> 302                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <211> 210                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <220><221> source                                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| polypeptide"                                                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <400> 302                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| Gly                                                             | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |  |     |     |
| 1                                                               |     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |  |     |     |
| Ile                                                             | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |  |     |     |
| Glu                                                             | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |  |     |     |
| His                                                             | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |  |     |     |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |  |     |     |
| Lys                                                             | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |     |     |
| Glu                                                             | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |  |     |     |
|                                                                 |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |  |     |     |
| Tyr                                                             | Thr | Leu | Pro | Pro | Cys | Arg | Lys | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |  |     |     |

115                      120                      125  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 130                      135                      140  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 145                      150                      155                      160  
 Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 165                      170                      175  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 180                      185                      190  
  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 195                      200                      205  
 Pro Gly  
 210  
 <210> 303  
 <211> 212  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide"  
 <400> 303  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 1                      5                      10                      15  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
  
 20                      25                      30  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 35                      40                      45  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 50                      55                      60  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 65                      70                      75                      80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 304

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 304

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[illegible]

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

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

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

130 135 140  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
145 150 155 160  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
165 170 175  
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
180 185 190  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205  
Gly Lys  
210