



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0075861
(43) 공개일자 2016년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01)
C12P 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/705 (2013.01)
A61K 38/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7016449(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년03월06일
심사청구일자 2016년06월20일
(62) 원출원 특허 10-2015-7003616
원출원일자(국제) 2008년03월06일
심사청구일자 2015년02월10일
(85) 번역문제출일자 2016년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/003119
(87) 국제공개번호 WO 2008/109167
국제공개일자 2008년09월12일
(30) 우선권주장
60/905,459 2007년03월06일 미국(US)
61/065,474 2008년02월11일 미국(US)

(71) 출원인
암젠 인코퍼레이티드
미국 91320-1799 캘리포니아주 사우전드 오크스
원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
선 정훈
미국 캘리포니아주 92116 샌 디에고 35번 스트리트 4992
탐 레이-팅 토니
미국 캘리포니아주 91362 사우전드 오크스 인디언
릿지 씨클 3427
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

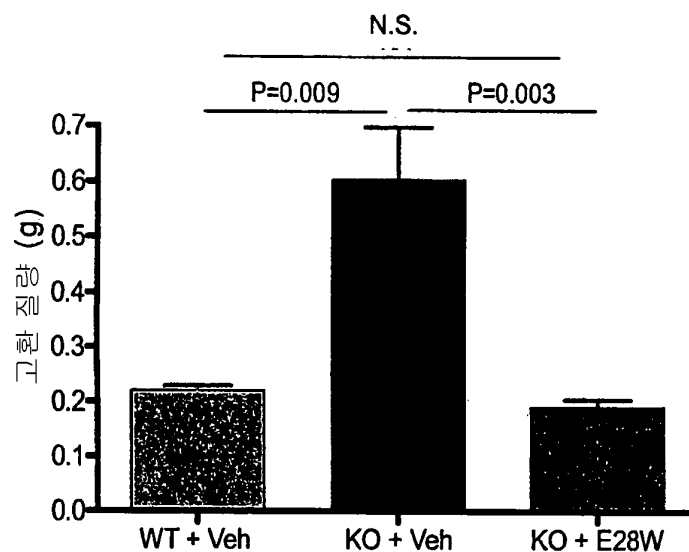
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 변이체 액티빈 수용체 폴리펩타이드 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 액티빈 A, 미오스타틴 또는 GDF-11에 결합하여 그의 활성을 억제할 수 있는 변이체 액티빈 IIB 가용성 수용체 폴리펩타이드 및 다이머를 제공한다. 또한, 본 발명은 변이체 폴리펩타이드 및 다이머를 생성할 수 있는 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 또한, 근육 소모 및 다른 질환 및 장애를 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도3a



(52) CPC특허분류

C07K 19/00 (2013.01)

C12N 15/63 (2013.01)

C12P 21/00 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

한 쿠

미국 캘리포니아주 91362 사우전드 오크스 크로스
랜드 스트리트 3353

크와크 케이쓰 수-녕

미국 캘리포니아주 91320 사우전드 오크스 블루 캐
논 스트리트 1588

조우 지아오란

미국 캘리포니아주 91320 뉴버리 파크 로텐 스트리
트 3876

명세서

청구범위

청구항 1

단리된 단백질로서,

상기 단백질은 변이체 액티빈 IIB 수용체(vActRIIB) 폴리펩타이드를 포함하고,

상기 vActRIIB 폴리펩타이드는,

위치 28에서의 아미노산 돌연변이를 제외하고, 서열 식별 번호: 18의 25 내지 134에 기재된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드와 95% 이상의 동일성을 가지며,

상기 vActRIIB 폴리펩타이드는 미오스타틴 또는 액티빈 A에 결합할 수 있는, 단리된 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 단백질은, 링커에 의해 이중 폴리펩타이드에 연결된 vActRIIB 폴리펩타이드를 포함하는, 단리된 단백질.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 링커는 펩타이드 링커를 포함하고,

상기 이중 펩타이드는 인간 Fc 도메인을 포함하는, 단리된 단백질.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 링커는 서열 식별 번호: 79에 기재된 서열을 포함하고,

상기 이중 펩타이드는 서열 식별 번호: 80에 기재된 서열을 포함하는, 단리된 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 링커는 서열 식별 번호: 79에 기재된 서열로 구성되고,

상기 이중 펩타이드는 서열 식별 번호: 80에 기재된 서열로 구성되는, 단리된 단백질.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 vActRIIB 폴리펩타이드는 하나 이상의 이중 폴리펩타이드에 융합되는, 단리된 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 이중 폴리펩타이드는 인간 Fc 도메인인, 단리된 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 단백질은, 링커를 더 포함하는, 단리된 단백질.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 단백질은 서열 식별 번호: 91에 기재된 서열을 포함하는, 단리된 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 11

제10항의 핵산 분자를 하나 이상 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 12

제11항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 13

제12항의 숙주 세포를 배양하여 단백질을 발현시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을 제조하는 방법.

청구항 14

약학적 조성물로서,

상기 조성물은, 치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을, 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하여 포함하고,

상기 조성물은 제지방 근육량을 증가시키거나, 지방량에 대한 제지방 근육량의 비율을 증가시키기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 15

약학적 조성물로서,

상기 조성물은, 치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 포함하고,

상기 조성물은, 근육 소모 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학 조성물이고,

상기 근육 소모 질환 또는 장애는 근육 퇴행위축, 근위축성 측삭 경화증, 울혈성 폐쇄성 폐 질환, 만성 심장 부전, 암 악액질, AIDS, 신부전으로 인한 악액질, 요독증, 류마티스 관절염으로 인한 악액질, 연령-관련 사르코페니아(sarcopenia), 기관 위축증, 손목 관절 증후군, 안드로겐 상실, 화상 상해로 인한 악액질 및 당뇨병 신병증으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

약학적 조성물로서,

상기 조성물은, 치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 포함하고,

상기 조성물은, 비만 및 골 손실 중에서 선택되는 대사 장애를 치료하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 17

약학적 조성물로서,

상기 조성물은, 치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단백질을, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 포함하고,

상기 조성물은, 생식선 종양을 치료하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 생식선 종양은 난소암인, 약학적 조성물.

청구항 19

약학적 조성물로서,

상기 약학적 조성물은, 치료적으로 유효한 양의 제11항의 벡터를, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 포함하고,

상기 조성물은, 근육 소모 장애 또는 대사 장애를 치료하기 위한 것이고,

상기 근육 소모 장애는 근육 퇴행위축, 근위축성 측삭 경화증, 울혈성 폐쇄성 폐 질환, 만성 심장 부전, 암 악액질, AIDS, 신부전으로 인한 악액질, 요독증, 류마티스 관절염으로 인한 악액질, 연령-관련 사르코페니아, 기관 위축증, 손목 관절 증후군, 안드로겐 상실, 화상 상해로 인한 악액질 및 당뇨병 신병증으로 이루어진 군 중에서 선택되고,

상기 대사 장애는 비만 및 골 손실 중에서 선택되는 것인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 형질전환 성장 인자- β (TGF- β)과의 일원 및 가용성 TGF- β 수용체뿐만 아니라 다양한 장애를 치료하기 위해 TGF- β 과의 일원의 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 관한 상호 참조사항

[0003] 본 발명은 2008년 2월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 제 61/065,474 호 및 2007년 3월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 제 60/905,459 호를 우선권 주장하며 이의 내용은 본원에서 참고로서 인용되어 있다.

배경 기술

[0004] 단백질의 형질전환 성장 인자- β (TGF- β) 과는 형질전환 성장 인자- β (TGF- β), 액티빈, 골 형성 단백질(BMP), 신경 성장 인자(NGF), 뇌-유래된 항신경 인자(BDNF) 및 성장/분화 인자(GDF)를 포함한다. 이들 과의 일원은 세포 증식, 분화 및 다른 기능을 비롯한 넓은 범위의 생물학적 과정의 조절에 관계한다.

[0005] 미오스타틴으로도 지칭되는 성장/분화 인자 8(GDF-8)은 발달 세포 및 성인 골격근 조직에서 대부분 발현되는 TGF- β 과의 일원이다. 미오스타틴은 골격근 성장을 음성적으로 조절하는데 있어 필수적인 역할을 하는 것으로 보인다(문헌[McPherron et al., Nature(London) 387, 83-90 (1997)]). 미오스타틴의 길항작용은 동물에서 제지방 근육량을 증가시키는 것으로 입증되어 왔다(문헌[McFerron et al., Zimmers et al., Science 296:1486 (2002)]).

[0006] 단백질의 TGF- β 과의 다른 일원은 관련된 성장/분화 인자, 즉 GDF-11이다. GDF-11은 미오스타틴의 아미노산 서열과 대략 90% 동일성을 갖는다. GDF-11은 발달 동물의 몸통 패턴화에 있어 역할을 담당하며(문헌[Oh et al., Genes Dev 11:1812-26 (1997)]), 또한 골격근 발달 및 성장에 있어 역할을 담당하는 것으로 보인다.

[0007] 액티빈, A, B 및 AB는 동종이량체 및 두 개의 폴리펩타이드 체(β A 및 β B)를 각각 갖는 이종이량체이다(문헌[Vale et al., Nature 321, 776-779 (1986), Ling et al., Nature 321, 779-782, 1986]). 처음에 액티빈은 난포 자극 호르몬 합성의 조절에 관계하는 생식선 펩타이드로서 발견되었으며, 현재에는 여러 가지 생물학적 활동의 조절에 관계하는 것으로 여겨진다. 액티빈 A는 액티빈의 주요 형태이다.

[0008] 액티빈, 미오스타틴, GDF-11 및 TGF- β 상과의 다른 일원은 결합하여 액티빈 유형 II와 액티빈 유형 IIB 수용체(이들 둘 다는 막횡단 세린/트레오닌 키나아제이다)의 조합을 통해 신호를 보낸다(문헌[Harrison et al., J. Biol. Chem. 279, 28036-28044 (2004)]). 교차-연관 연구에 의해 미오스타틴이 시험관내에서 액티빈 유형 II 수용체 ActRIIA 및 ActRIIB를 결합시킬 수 있는 것으로 단정되었다(문헌[Lee et al., PNAS USA 98:9306-11

(2001)]). 또한, GDF-11이 ActRIIA 및 ActRIIB 둘 다에 결합한다는 증거가 존재한다(문헌[Oh et al., Genes Dev 16:2749-54 (2002)]).

[0009] TGF- β 단백질 발현은 여러 가지 질환 및 장애와 관련되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 몇몇 TGF- β 단백질을 동시에 길항할 수 있는 치료학적 분자가 이들 질환 및 장애에 특히 효과적일 수 있다.

[0010] 또한, 단백질 치료제의 생성은 단백질의 발현 및 정제 동안 발생하는 문제에 의해 복잡해질 수 있다. 한가지 문제는 발현 또는 정제 동안 단백질의 응집이다. 세포 배양 조건 동안 높은 수준의 단백질의 축적은 응집을 유발할 수 있다. 정제 과정은 더욱 응집을 촉진시키는 추가의 인자로 단백질을 노출시킬 수 있다(문헌[Cromwell, M.E.M. et al., The AAPS Journal 8:E572-E579, 2006]). 응집을 유발시키는 인자를 완화시키려는 시도를 할 수 있지만, 응집 형성에 대한 감소된 경향을 갖도록 고안된 단백질에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 TGF- β 관련 질환 상태를 치료하는데 유용한 단백질을 효율적으로 생성시키기 위해 다중 리간드에 결합하고 응집을 감소시키며 따라서 제조가능성을 개선시키는 치료학적 분자에 대한 필요성을 만족시킨다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Cromwell, M.E.M. et al., The AAPS Journal 8:E572-E579, 2006

(비특허문헌 0002) Oh et al., Genes Dev 16:2749-54 (2002)

(비특허문헌 0003) Harrison et al., J. Biol. Chem. 279, 28036-28044 (2004)

발명의 내용

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 발명은 변이체 인간 액티빈 수용체 IIB(vActRIIB로 지정됨) 폴리펩타이드를 포함하는 단리된 단백질을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "vActRIIB 폴리펩타이드"는 인간 vActRIIB 폴리펩타이드 및 인간 vActRIIB5 폴리펩타이드 둘 다를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 상기 단백질은 위치 E28 또는 R40 중 어느 하나, 또는 위치 E28 및 R40 둘 다에서 아미노산이 다른 비천연 아미노산으로 치환된 서열 식별 번호: 2 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하며, 이때 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 상기 단백질은 위치 E28 또는 R40, 또는 위치 E28 및 R40 둘 다에서 아미노산이 비천연 아미노산으로 치환된 서열 식별 번호: 2 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하며, 이때 신호 펩타이드는 제거되고, 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 상기 단백질은 위치 E28 또는 R40, 또는 위치 E28 및 R40 둘 다에서 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 서열 식별 번호: 2 또는 18의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하며, 이때 신호 서열은 제거되고, 성숙 폴리펩타이드의 N-말단은 절단되고, 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합할 수 있다. 하나의 실시양태에서, N-말단 성숙 절단형 vActRIIB 폴리펩타이드는 성숙 서열의 N-말단 4개의 아미노산 또는 N-말단 6개의 아미노산이 결여되어 있고, 이때 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 위치 E28에서의 치환은 W, Y 및 A로 이루어진 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 위치 E28에서의 치환은 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 위치 R40에서의 치환은 G, Q, M, H, K 및 N으로 이루어진 아미노산의 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 위치 E28에서의 치환은 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 및 Y로 이루어진 아미노산의 군 중에서 선택되고, 위치 R40에서의 치환은 A, G, Q, M, H, K 및 N으로 이루어진 아미노산의 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 폴리펩타이드는 추가로 이종 단백질을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 이종 단백질은 Fc 도메인이다. 추가의 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG Fc 도메인이다.

[0014] 하나의 실시양태에서, 상기 단백질은 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97에 기재된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0015] 다른 실시양태에서, 상기 단백질은 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94, 96 또는 그의 상보성 가닥에

기재된 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 포함한다.

- [0016] 다른 양태에서, 본 발명은 vActRIIB 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 핵산 분자는 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 69, 71, 92, 94, 96 또는 그의 상보성 가닥에 기재된 핵산 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0017] 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97로 이루어진 군에 기재된 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 핵산 분자는 전사 또는 번역 조절 서열을 추가로 포함한다. 다른 양태에서, vActRIIB 핵산 분자를 포함하는 재조합 벡터가 제공된다. 다른 양태에서, 재조합 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공되며, vActRIIB 폴리펩타이드의 제조 방법이 제공된다.
- [0018] 추가로, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 단백질을 함유하는 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 상기 조성물은 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 단백질을 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 함유하는 약학 조성물이다.
- [0019] 다른 양태에서, 본 발명은 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 단백질을 함유하는 치료학적 조성물을 대상에게 투여함으로써 근육 소모 질환을 앓는 대상에게서 상기 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 근육 소모 질환은 다음과 같은 상태를 포함하거나, 그로부터 발생하지만, 이에 제한되지 않는다: 암 악액질, 근육 퇴행위축, 근위축성 측삭 경화증, 울혈성 폐쇄성 폐 질환, 만성 심장 부전, 화학 악액질, HIV/AIDS로부터의 악액질, 신부전, 요독증, 류마티스 관절염, 연령-관련 사르코페니아(sarcopenia), 연령-관련 무름(frailty), 기관 위축증, 손목 관절 증후군, 안드로겐 상실, 및 연장된 침상 안정으로부터의 비활성, 척수 손상, 뇌졸중, 골절 및 노화로 인한 근육 소모. 또한, 근육 소모는 우주 비행으로 인한 무중력, 인슐린 저항성, 화상으로 인한 근육 소모, 안드로겐 상실 및 다른 장애로부터 발생할 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명은 액티빈 A의 발현과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 상기 질환은 암이다. 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상에게 치료학적 조성물을 투여함을 포함하는 대사 장애의 치료 방법을 제공하며, 이때 대사 장애는 골 손실, 당뇨병, 비만, 내당능장애, 고혈당증, 안드로겐 상실 및 대사 증후군으로 이루어진 군 중에서 선택된다. 다른 양태에서, 본 발명은 상기 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 치료학적 조성물의 용도를 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상에게 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 단백질을 암호화하는 벡터를 투여함을 포함하는 유전자 치료 방법을 제공하며, 이때 벡터는 대상에서 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 단백질을 발현할 수 있다.
- [0021] 변이체 인간 액티빈 IIB 수용체(vActRIIB) 폴리펩타이드를 포함하는 단백질이 개시되어 있다. 상기 단백질 및 폴리펩타이드는 3개의 TGF- β 단백질, 미오스타틴(GDF-8), 액티빈 A 및 GDF-11 중 하나 이상에 결합하고, 이들 단백질의 활성을 억제하는 능력을 특징으로 한다. 또한, 상기 단백질 및 폴리펩타이드는 본원에서 개시된 변형을 함유하지 않는 폴리펩타이드와 비교하여 감소된 응집 경향을 나타낸다. 상기 변형은 수납 번호 NP_001097(서열 식별 번호: 47)의 야생형 ActRIIB, 및 ActRIIB(서열 식별 번호: 18) 또는 ActRIIB5(서열 식별 번호: 2)의 세포외 도메인과 관련하여 위치 28, 40 또는 28과 40 둘 다에서의 아미노산 치환으로 구성된다.
- [0022] 본원에서 사용되는 용어 "TGF- β 과의 일원" 또는 "TGF- β 단백질"은 액티빈 및 성장 및 분화 인자(GDF) 단백질을 비롯한 형질전환 성장 인자 과의 구조적 관련 성장 인자를 지칭한다(문헌[Kingsley et al. Genes Dev. 8: 133-146 (1994), McPherron et al. Growth factors and cytokines in health and disease, Vol. 1B, D. LeRoith and C. Bondy. ed., JAI Press Inc., Greenwich, Conn, USA: pp 357-393]).
- [0023] 미오스타틴으로도 지칭되는 GDF-8은 골격근 조직의 음성 조절자이다(문헌[McPherron et al. PNAS USA 94:12457-12461 (1997)]). 미오스타틴은 인간에 대한 진뱅크(GenBank) 수납 번호: AAB86694(서열 식별 번호: 49)를 갖는 대략 375개의 아미노산 길이의 비활성 단백질 착체로서 합성된다. 전구체 단백질은 사염기 처리 부위에서 단백질분해 분할에 의해 활성화되어, 약 25 kDa의 동종이량체를 형성하도록 이량체화되는 N-말단 비활성 프로도메인 및 대략 109개의 아미노산 C-말단 단백질을 생성한다. 이러한 동종이량체는 성숙한 생물학적으로 활성인 단백질이다(문헌[Zimmers et al., Science 296, 1486 (2002)]).
- [0024] 본원에서 사용되는 용어 "프로도메인" 또는 "프로펩타이드"는 활성 C-말단 단백질을 방출하도록 분할되는 비활

성 N-말단 단백질을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "미오스타틴" 또는 "성숙 미오스타틴"은 단량체, 이량체 또는 다른 형태의 성숙한 생물학적으로 활성인 C-말단 폴리펩타이드뿐만 아니라 대립 변이체, 스플라이스 변이체, 및 융합 펩타이드 및 폴리펩타이드를 비롯한 생물학적으로 활성인 단편 또는 관련 폴리펩타이드를 지칭한다. 성숙 미오스타틴은 인간, 마우스, 닭, 돼지, 칠면조 및 토끼를 비롯한 다수의 종 중에서 100% 서열 동일성을 갖는 것으로 보고되어 왔다(문헌[Lee et al., PNAS 98, 9306 (2001)]).

[0025] 본원에서 사용되는 "GDF-11"은 스위스프로트(Swissprot) 수납 번호 095390(서열 식별 번호: 50)을 갖는 BMP(골형성 단백질)뿐만 아니라 상기 단백질과 동종인 중 및 변이체를 지칭한다. GDF-11은 아미노산 수준에서 미오스타틴과 대략 90% 동일성을 갖는다. GDF-11은 몸통 뼈대의 전방/후방 패턴화의 조절에 관계하지만(문헌[McPherron et al, Nature Genet. 22 (93): 260-264 (1999); Gamer et al, Dev. Biol. 208 (1), 222-232 (1999)]), 출생 후 기능은 알려져 있지 않다.

[0026] 액티빈 A는 폴리펩타이드쇄 β A의 동종이량체이다. 본원에서 사용되는 용어 "액티빈 A"는 진뱅크 수납 번호 NM_002192(서열 식별 번호: 48)를 갖는 액티빈 단백질 및 상기 단백질과 동종인 중 및 변이체를 지칭한다.

[0027] 액티빈 수용체

[0028] 본원에서 사용되는 용어 "액티빈 유형 IIB 수용체(ActRIIB)"는 수납 번호 NP_001097(서열 식별 번호: 47)을 갖는 인간 액티빈 수용체를 지칭한다. 용어 "가용성 ActRIIB"는 ActRIIB(서열 식별 번호: 18), ActRIIB5(서열 식별 번호: 2) 및 위치 64에서의 아르기닌이 알라닌으로 치환된 상기 서열의 세포외 도메인을 포함한다.

[0029] 변이체 가용성 ActRIIB 폴리펩타이드

[0030] 본 발명은 인간 변이체 가용성 ActRIIB 수용체 폴리펩타이드(본원에서 vActRIIB 폴리펩타이드 또는 변이체 폴리펩타이드로서 지칭됨)를 포함하는 단리된 단백질을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "vActRIIB 단백질"은 vActRIIB 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "단리된"은 내인성 물질로부터 어느 정도 정제된 단백질 또는 폴리펩타이드 분자를 지칭한다. 이들 폴리펩타이드 및 단백질은 액티빈 A, 미오스타틴 및 GDF-11 중 어느 하나의 활성에 결합하여 이를 억제하는 능력을 가짐을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 액티빈 A, 미오스타틴 또는 GDF-11에 대한 변이체 폴리펩타이드의 결합 친화도는 야생형 폴리펩타이드와 비교할 때 개선된다.

[0031] 하나의 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드는 위치 E28 또는 R40 중 어느 하나, 또는 위치 28 및 R40 둘 다에서 아미노산이 다른 비천연 아미노산으로 치환된 서열 식별 번호: 2 또는 18의 아미노산 서열을 가지며, 이때 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합할 수 있다. 다른 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드는 성숙 변형물 또는 이들 서열의 절단형 성숙 변형물이다. 본원에서 사용되는 용어 "성숙 vActRIIB 폴리펩타이드"는 아미노산 신호 서열이 제거된 폴리펩타이드를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 성숙 서열은, 예를 들면 서열 식별 번호: 2의 아미노산 19 내지 160, 및 서열 식별 번호: 18의 아미노산 19 내지 134이며, 이때 위치 28 및 40에서의 아미노산 중 하나 또는 둘 다는 다른 비천연 아미노산으로 치환되고, 폴리펩타이드는 액티빈 A, 미오스타틴 또는 GDF-11에 결합하는 능력을 보유한다. 본원에서 사용되는 용어 "절단형 성숙 vActRIIB 폴리펩타이드"는 신호 서열 및 성숙 폴리펩타이드의 N-말단으로부터의 아미노산이 제거된 폴리펩타이드를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 성숙 폴리펩타이드의 성숙 N-말단의 4개의 아미노산 또는 N-말단의 6개의 아미노산이 제거된다. 이러한 실시양태에서, 절단형 성숙 서열은, 예를 들면 서열 식별 번호: 2의 아미노산 23 내지 160, 또는 서열 식별 번호: 2의 아미노산 25 내지 160; 및 서열 식별 번호: 18의 아미노산 23 내지 134, 또는 서열 식별 번호: 18의 아미노산 25 내지 134이며, 이때 위치 28 및 40에서의 아미노산 중 하나 또는 둘 다는 액티빈 A, 미오스타틴 또는 GDF-11에 결합하는 능력을 보유하는 비야생형 아미노산으로 치환된다. 본원에서 사용되는 용어 "위치 28" 및 "위치 40"(즉, E28 및 R40)은 18 아미노산 신호 서열을 포함하는 서열 식별 번호: 2 및 18과 관련한 아미노산 위치를 지칭한다. 일관성을 위해, 성숙 vActRIIB 폴리펩타이드가 위치 10 및/또는 위치 22에서 치환되거나, 절단형 성숙 폴리펩타이드가 성숙 또는 절단형 성숙 서열에 대해 위치 6 및/또는 위치 18에서 치환되거나 위치 4 및/또는 위치 16에서 치환되는 경우, 이들 변이체는 여전히 전장 서열 식별 번호: 2 및 18에 대하여, 또는 도 1 또는 2에 나타낸 바와 같이, 즉 위치 E28 및/또는 R40에서의 아미노산 치환에 대해 언급될 것이다. 이러한 성숙 실시양태 또는 N-말단 절단형 실시양태가 하기에 예시되어 있다.

[0032] 하나의 실시양태에서, 위치 E28에서의 치환은 W, Y 및 A로 이루어진 아미노산 군 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 위치 28에서의 치환은 W이다. 추가의 실시양태에서, 위치 28에서의 치환은 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 및 Y로 이루어진 아미노산 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 위치 40에서의 치환은 G, Q, M,

H, K 및 N으로 이루어진 아미노산 군 중에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 위치 28에서의 치환은 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 및 Y로 이루어진 아미노산 군 중에서 선택되고, 위치 40에서의 치환은 A, G, Q, M, H, K 및 N으로 이루어진 아미노산 군 중에서 선택된다. 하나의 실시양태에서, 단백질은 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97로 이루어진 군 중에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 단백질은 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94, 96 또는 그의 상보성 가닥으로 이루어진 군에서 기재된 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 포함한다.

[0033] 하나의 실시양태에서, 신호 서열은 vActRIIB 폴리펩타이드로부터 제거되어 성숙한 변이체 폴리펩타이드를 남긴다. 다양한 신호 펩타이드는 본 발명의 폴리펩타이드의 제조에 사용될 수 있다. 신호 펩타이드는 도 1 및 2에 나타난 서열(서열 식별 번호: 73), 또는 다른 신호 서열, 예컨대 서열 식별 번호: 74, 서열 식별 번호: 2 및 18에 대한 신호 서열을 가질 수 있다. vActRIIB 또는 vActRIIB5 폴리펩타이드를 발현하는데 유용한 임의의 다른 신호 펩타이드가 사용될 수 있다.

[0034] 다른 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 2 및 18과 실질적으로 유사한 서열을 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 유사한"은 서열 식별 번호: 2 및 18에 기재된 아미노산 서열과 약 80% 이상의 동일성, 약 85% 이상의 동일성, 약 90% 이상의 동일성, 약 95% 이상의 동일성, 약 98% 이상의 동일성 또는 약 99% 이상의 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 지칭하며, 이때 위치 28 및/또는 40에서의 아미노산 중 하나 또는 둘 다는 비야생형 아미노산으로 치환되고, 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 2 및 18의 폴리펩타이드의 활성, 즉 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합하여 억제하는 능력을 보유한다. 또한, 용어 "vActRIIB 폴리펩타이드"는 서열 식별 번호: 2 또는 18의 단편, 예컨대 본원에 기재된 위치 28 및/또는 40에서 치환을 함유하는 N 및 C 말단 절단을 포함하며, 이때 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합하여 억제할 수 있다.

[0035] 본원에서 사용되는 용어 vActRIIB 및 vActRIIB5 폴리펩타이드의 "유도체"는 하나 이상의 추가의 화학 잔기 또는 하나 이상의 추가의 폴리펩타이드의 부착으로 공유 또는 응집 컨주게이트, 예컨대 글리코실 기, 지질, 아세틸 기, 또는 C-말단 또는 N-말단 융합 폴리펩타이드, PEG 분자로의 컨주게이션, 및 하기에 보다 상세하게 기재되는 다른 변형물의 형성을 지칭한다. 또한, 변이체 ActRIIB 수용체 폴리펩타이드(vActRIIB)는 다양한 세포 유형, 예컨대 포유동물의 세포, *에스케리치아 콜라이(Escherichia coli)*, 이스트 및 다른 재조합 숙주 세포에서의 발현으로 인한 처리로부터 발생하는 C 및 N 말단에 대한 변형물을 비롯한 추가의 변형물 및 유도체를 포함할 수 있다. 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97에 기재된 폴리펩타이드 서열의 비활성화된 N-글리코실화 부위, 비활성화된 프로테아제 처리 부위, 또는 보존성 아미노산 치환을 포함한 vActRIIB 폴리펩타이드 단편 및 폴리펩타이드가 추가로 포함된다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "vActRIIB 또는 vActRIIB5 폴리펩타이드 활성" 또는 "가용성 ActRIIB 또는 ActRIIB5 폴리펩타이드의 생물학적 활성"은 비제한적으로 하기 실시예에서 입증된 것들을 비롯한 vActRIIB 및 vActRIIB5의 하나 이상의 시험관내 또는 생체내 활성을 지칭한다. vActRIIB 폴리펩타이드의 활성은 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합하는 능력, 및 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11의 활성을 감소시키거나 중화시키는 능력을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 "결합할 수 있음"은 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 하기 실시예 2에 기재된 바이아코어(Biacore) 방법에 의해 측정된 결합을 지칭한다. 또한, 실시예 2에서, pMARE C2C12 세포-계 분석은 액티빈 A 중화 활성, 미오스타틴 중화 활성 및 GDF-11 중화 활성을 측정한다. 생체내 활성은 하기 기재된 동물 모델에서 입증되고 당해 분야에 공지된 바와 같은 체중 증가, 제지방 근육량 증가, 골격근량 증가, 지방량 감소를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 추가로, 생물학적 활성은 특정 유형의 종양에 의해 유발된 악액질을 감소시키거나 예방함, 특정 유형의 종양의 성장을 예방함 및 특정 동물 모델의 생존을 증가시키는 것을 포함한다. vActRIIB 폴리펩타이드 활성의 추가의 논의는 하기에 제공되어 있다.

[0037] 본 발명의 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 링커 서열을 통해 vActRIIB 폴리펩타이드에 부착되어 융합 단백질을 형성하는 이중 폴리펩타이드를 추가로 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "융합 단백질"은 재조합 DNA 기법을 통해 부착된 이중 폴리펩타이드를 갖는 단백질을 지칭한다. 이중 폴리펩타이드는 비제한적으로 Fc 폴리펩타이드, his 태그(tag) 및 류신 지퍼 도메인을 포함하여, 예컨대 본원에서 참고로서 인용되는 국제 특허 출원 공개 제 WO 00/29581 호에 기재된 변이체 ActRIIB 폴리펩타이드의 올리고머화 및 안정화를 촉진시킨다. 하나의 실시

양태에서, 이중 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드 또는 도메인이다. 하나의 실시양태에서, Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2 및 IgG4 Fc 도메인 중에서 선택된다. 이들은 서열 식별 번호: 80, 82 및 84에 제공되어 있다. vActRIIB는 그의 각각의 IgG Fc 영역에 이웃한 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 힌지 서열의 전부 또는 일부를 추가로 포함할 수 있다. IgG1, IgG2 및 IgG4에 대한 전체 힌지 서열은 각각 서열 식별 번호: 76, 77 및 78에 제공되어 있다.

[0038] vActRIIB 폴리펩타이드는 선택적으로 "링커" 서열을 추가로 포함할 수 있다. 링커는 폴리펩타이드와 제 2 이중 폴리펩타이드 또는 다른 유형의 융합 사이, 또는 2개 이상의 변이체 ActRIIB 폴리펩타이드 사이의 이격자로서 주로 작용한다. 하나의 실시양태에서, 링커는 펩타이드 결합에 의해 함께 연결된 아미노산, 바람직하게는 펩타이드 결합에 의해 연결된 1 내지 20개의 아미노산으로 구성되며, 이때 아미노산은 20개의 천연 아미노산 중에서 선택된다. 이들 아미노산 중 하나 이상은 당해 분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이 글리코실화된다. 하나의 실시양태에서, 1 내지 20개의 아미노산은 글리신, 알라닌, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민 및 리신 중에서 선택된다. 바람직하게는, 링커는 입체적으로 장애되지 않는 대부분의 아미노산, 예컨대 글리신 및 알라닌으로 구성된다. 예시적인 링커는 폴리글리신(특히 (Gly)₅, (Gly)₈, 폴리(Gly-Ala) 및 폴리알라닌이다. 하기 실시예에 나타난 하나의 예시적인 적합한 링커는 (Gly)₄Ser(서열 식별 번호: 75)이다. 추가의 실시양태에서, vActRIIB는 힌지 링커를 포함한다. 즉, 서열 식별 번호: 79에 예시된 바와 같은 힌지 영역에 이웃한 링커 서열이 제공된다.

[0039] 링커는 또한 비펩타이드 링커이다. 예를 들면, 알킬 링커, 예컨대 -NH-(CH₂)_s-C(O)-(이때, s는 2 내지 20)가 사용될 수 있다. 이들 알킬 링커는 임의의 비입체적 장애 기, 예컨대 저급 알킬(예, C₁-C₆) 저급 아실, 할로젠(예, Cl, Br), CN, NH₂, 페닐 등에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0040] 하나의 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드는 직접적으로 또는 링커를 통해, 또는 힌지 링커를 통해 Fc 폴리펩타이드에 부착될 수 있다. 하나의 실시양태에서, Fc는 인간 IgG Fc이다. Fc에 부착된 vActRIIB는, 예를 들면 표 1 및 표 2에 제시되고 본원의 실시예에 기재된 바와 같은 vActRIIB-IgG1Fc, E28A(서열 식별 번호: 60); vActRIIB-IgG1Fc, E28W(서열 식별 번호: 62), vActRIIB-IgG1Fc, E28Y(서열 식별 번호: 64), vActRIIB-IgG Fc, R40G(서열 식별 번호: 66), vActRIIB5-IgG1Fc, E28A(서열 식별 번호: 70) 및 vActRIIB5-IgG1Fc E28W(서열 식별 번호: 72)를 포함한다. 추가의 실시양태는 vActRIIB-IgG2 Fc, E28W(서열 식별 번호: 91), vActRIIB-IgG2 Fc, E28Y(서열 식별 번호: 93) 및 vActRIEB-IgG2 Fc(서열 식별 번호: 95)를 포함한다. 변이체는 하기 실시예에서 입증된 바와 같이 야생형 ActRIIB-IgG2 IgG2와 비교하여 응집을 덜 생성하는 것으로 입증되었다.

[0041] 또한, 본원에서 개시된 vActRIIB 폴리펩타이드는 목적하는 특성, 예컨대 분해 감소 및/또는 반감기 증가, 독성 감소, 면역원성 감소 및/또는 ActRIIB 폴리펩타이드의 생물학적 활성 증가를 제공하기 위한 목적으로 비폴리펩타이드 분자에 부착될 수 있다. 예시적인 분자는, 선형 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리리신, 텍스트란; 지질; 콜레스테롤 기(예컨대, 스테로이드); 탄수화물 또는 올리고사카라이드 분자를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "단리된"은 내인성 물질로부터 어느 정도 정제된 핵산 분자를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 핵산 분자는 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97의 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 하나보다 많은 코돈이 동일한 아미노산을 암호화할 수 있는 유전적 코드의 알려진 축퇴로 인해, DNA 서열은 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 및 96 또는 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 및 96의 상보성 가닥에 도시된 것과 다를 수 있으며, 여전히 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 상기 변이체 DNA 서열은 생성 동안 발생하는 침묵 돌연변이로부터 생길 수 있거나, 또는 이들 서열의 계획적 돌연변이 유발의 산물일 수 있다.

[0043] 다른 실시양태에서, 본 발명의 핵산 분자는 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 및 96 또는 서열 식

별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 및 96의 상보성 가닥에 기재된 폴리뉴클레오타이드 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열 식별 번호: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 51, 53, 55, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 92, 94 및 96의 폴리펩타이드-암호화 영역과 엄격하거나 온건한 조건하에 하이브리드화되는 핵산 분자를 제공하며, 이때 암호화된 폴리펩타이드는 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, 암호화된 폴리펩타이드는 vActRIIB 폴리펩타이드의 활성을 유지한다.

[0044]

본 발명의 핵산 분자는 단일 가닥 및 이중 가닥 형태의 DNA뿐만 아니라 그의 상보성 RNA를 포함한다. DNA는, 예를 들면 cDNA, 게놈 DNA, 합성 DNA, PCR 증폭된 DNA 및 이들의 조합을 포함한다. 게놈 DNA는 통상적인 기법, 예컨대 프로브로서 서열 식별 번호: 1 또는 17의 DNA 또는 그의 적합한 단편을 사용함으로써 단리될 수 있다. ActRIIB 폴리펩타이드를 암호화하는 게놈 DNA는 여러 가지 종에 대해 이용가능한 게놈 라이브러리로부터 입수된다. 합성 DNA는 중첩 올리고뉴클레오타이드 단편의 화학 합성 후 단편의 조립에 의한 코딩 영역 및 인접 서열의 부분 또는 전부의 재구성으로부터 이용할 수 있다. RNA는 높은 수준의 mRNA의 합성을 지시하는 원핵생물 발현 벡터, 예컨대 T7 프로모터 및 RNA 폴리머라제를 사용하는 벡터로부터 수득될 수 있다. cDNA는 ActRIIB를 발현하는 다양한 조직으로부터 단리된 mRNA로부터 제조된 라이브러리로부터 입수된다. 본 발명의 DNA 분자는 전장 유전자뿐만 아니라 그의 폴리뉴클레오타이드 및 단편을 포함한다. 또한, 전장 유전자는 N-말단 신호 서열을 암호화하는 서열을 포함할 수 있다.

[0045]

본 발명의 다른 양태에서, 핵산 서열을 함유하는 발현 벡터가 또한 제공되며, 상기 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포 및 vActRIIB 폴리펩타이드의 제조 방법이 또한 제공된다. 용어 "발현 벡터"는 폴리뉴클레오타이드 서열로부터 폴리펩타이드를 발현하는 플라스미드, 파지, 바이러스 또는 벡터를 지칭한다. vActRIIB 폴리펩타이드의 발현 벡터는 벡터 증식 및 클로닝된 삽입체의 발현에 필요한 최소 서열을 함유한다. 발현 벡터는 (1) 유전자 발현에서 조절 역할을 하는 유전자 요소, 예컨대 프로모터 또는 인핸서, (2) vActRIIB 폴리펩타이드를 암호화하여 mRNA로 전사하고 단백질로 번역하는 서열, 및 (3) 적절한 전사 개시 및 종료 서열의 조립을 포함하는 전사 단위를 포함한다. 이들 서열은 추가로 선택 마커를 포함할 수 있다. 숙주 세포에서 발현에 적합한 벡터는 즉시 입수할 수 있으며, 핵산 분자는 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 벡터로 삽입된다. 이러한 벡터는 특이적 조직에서 작용하는 프로모터, 및 표적 인간 또는 동물 세포에서 vActRIIB의 발현을 위한 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. vActRIIB의 발현에 적합한 예시적인 발현 벡터는 vActRIIB 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 pDSRa(본원에서 참고로서 인용되는 국제 특허 출원 공개 제 WO 90/14363 호에 기재됨) 및 이의 유도체뿐만 아니라 당해 분야에 공지되고 하기에 기재된 임의의 적합한 벡터이다.

[0046]

본 발명은 추가로 vActRIIB 폴리펩타이드의 제조 방법을 제공한다. 여러 가지 다른 발현/숙주 시스템이 이용될 수 있다. 이들 시스템은 미생물, 예컨대 재조합 박테리오파지, 플라스미드 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아; 이스트 발현 벡터로 형질전환된 이스트; 바이러스 발현 벡터(예컨대, 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터(예컨대, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 형질감염되거나 박테리아 발현 벡터(예컨대, Ti 또는 pBR322 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 재조합 단백질 생성에 유용한 포유동물의 세포는 VERO 세포, HeLa 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주 또는 이들의 유도체, 예컨대 배기(Veggie) CHO 및 무혈청 배지에서 성장하는 관련 세포주(문헌[Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31]) 또는 CHO 균주 DX-811(이는 DHFR이 부족함)(문헌[Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-20]), COS 세포, 예컨대 원숭이 신장 세포의 COS-7 주(ATCC CRL 1651)(문헌[Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175]) 참고), W138, BHK, HepG2, 3T3(ATCC CCL 163), RIN, MDCK, A549, PC12, K562, L 세포, C127 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1로부터 유래한 CV1/EBNA 세포주(ATCC CCL 70)(문헌[McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821]), 인간 배아 신장 세포, 예컨대 293, 293 EBNA 또는 MSR 293, 인간 표피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 이배체 세포, 1차 조직, 1차 추출물의 시험관 내 배양으로부터 유래된 세포 균주, HL-60, U937, HaK 또는 주르카트(Jurkat) 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 포유동물의 발현은 성장 배지로부터 회수될 수 있는 분비 또는 가용성 폴리펩타이드의 생성을 허용한다.

[0047]

적절한 숙주-벡터 시스템을 사용하여, vActRIIB 폴리펩타이드는 생성을 허용하는 조건하에 본 발명의 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포를 배양함으로써 재조합적으로 생성된다. 형질전환된 세포

는 장기간의 고수율 폴리펩타이드 생성을 위해 사용될 수 있다. 상기 세포가 선택가능한 마커 및 목적하는 발현 카세트를 함유하는 벡터로 형질전환되면, 세포는 이들이 선택적 배지로 교체되기 전에 강화 배지에서 1 내지 2일 동안 성장할 수 있다. 선택가능한 마커는 도입된 서열을 성공적으로 발현하는 세포의 성장 및 회수를 허용하도록 고안된다. 안정하게 형질전환된 세포의 저항성 클럼프는 이용되는 세포주에 적절한 조직 배양 기법을 사용하여 증식될 수 있다. 재조합 단백질의 발현에 대한 개관은 문헌[Methods of Enzymology, v. 185, Goeddel, D. V., ed., Academic Press (1990)]에서 발견된다.

[0048] 몇몇 경우, 예컨대 원핵생물 시스템을 사용하는 발현에서, 본 발명의 발현된 폴리펩타이드는 생물학적으로 활성이 되도록 생성된 적절한 3급 구조 및 이황화 연결로 "리폴딩(refolded)"되고 산화될 필요가 있을 수 있다. 리폴딩은 당해 분야에 널리 알려진 여러 가지 절차를 사용하여 달성될 수 있다. 그러한 방법은, 예를 들면 무질서 유발제의 존재하에 일반적으로 7 이상의 pH에 가용화된 폴리펩타이드를 노출시키는 것을 포함한다. 무질서 유발제의 선택은 봉입제 가용화에 사용되는 선택과 유사하지만, 무질서 유발제는 전형적으로 낮은 농도로 사용된다. 예시적인 무질서 유발제는 구아니딘 및 유레아가 있다. 대부분의 경우, 리폴딩/산화 용액은 또한 환원제와 더불어 이황화 셔플링(shuffling)이 시스테인 가교의 형성을 위해 생길도록 하는 특정 레독스 전위를 발생시키는 특정 비율의 그의 산화된 형태를 함유한다. 일부 통상적으로 사용되는 레독스 쌍은 시스테인/시스테인, 글루타티온/다이티오비스GSH, 염화 제 2 구리, 다이티오프레이톨 DTT/다이티에인 DTT 및 2-메르캅토에탄올(bME)/다이티오-bME를 포함한다. 많은 경우에 있어, 공용매를 사용하여 리폴딩 효율을 증가시킬 수 있다. 통상적으로 사용되는 공용매는 글리세롤, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 아르기닌을 포함한다.

[0049] 또한, 폴리펩타이드는 통상적인 기법에 따라 용액에서 또는 고체 지지체 상에서 합성될 수 있다. 여러 가지 자동 합성기가 시판되고 있으며, 공지된 프로토콜에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2d.Ed., Pierce Chemical Co. (1984); Tam et al., J Am Chem Soc, 105:6442, (1983); Merrifield, Science 232:341-347 (1986); Barany and Merrifield, The Peptides, Gross and Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1-284; Barany et al., Int J Pep Protein Res, 30:705-739 (1987)]을 참고한다.

[0050] 본 발명의 폴리펩타이드 및 단백질은 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려진 단백질 정제 기법에 따라 정제될 수 있다. 이들 기법은 한 수준에서 단백질성 및 비단백질성 분획의 조질 분할을 포함한다. 펩타이드 폴리펩타이드를 다른 단백질로부터 분리한 후, 관심있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 크로마토그래피 및 전기영동 기법을 사용하여 더욱 정제하여 부분 또는 완전한 정제(또는 동질성으로의 정제)를 달성할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "단리된 폴리펩타이드" 또는 "정제된 폴리펩타이드"는 다른 성분으로부터 단리될 수 있는 조성물을 지칭하려는 의도이며, 이때 폴리펩타이드는 그의 자연적으로 수득가능한 상태에 비해 어느 정도로 정제된다. 따라서, 정제된 폴리펩타이드는 자연적으로 생길 수 있는 환경이 없는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일반적으로 "정제된"은 분할 처리되어 다양한 다른 성분이 제거되고, 그 조성물이 실질적으로 그의 발현된 생물학적 활성을 보유하는 폴리펩타이드 조성물을 지칭할 것이다. 용어 "실질적으로 정제된"이 사용되는 경우, 이러한 표시는 폴리펩타이드 또는 펩타이드가 조성물의 주요 성분을 형성하는(예컨대, 조성물의 단백질의 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 85% 또는 약 90% 이상을 구성함) 펩타이드 또는 폴리펩타이드 조성물을 지칭할 것이다.

[0051] 정제에 사용하기 적합한 다양한 기법은 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있다. 예를 들면, 이들은 황산암모늄, PEG, 항체(면역 침전) 등에 의한 침전, 또는 열 변성 후 원심분리; 크로마토그래피, 예컨대 친화 크로마토그래피(단백질-A 컬럼), 이온 교환, 겔 투과, 역상, 수산화인회석, 소수성 상호작용 크로마토그래피; 등전 초점화; 겔 전기영동; 및 이들 기법의 조합을 포함한다. 당해 분야에 일반적으로 공지된 바와 같이, 다양한 정제 단계를 수행하는 순서는 변할 수 있으며, 특정 단계는 생략될 수 있고 여전히 실질적으로 정제된 폴리펩타이드의 제조에 적합한 방법인 것으로 여겨진다. 예시적인 정제 단계가 하기 실시예에 제공되어 있다.

[0052] 폴리펩타이드의 정제 정도를 정량화하는 다양한 방법이 본 발명에 비추어 당해 분야의 숙련자에게 공지될 것이다. 이들은, 예를 들면 활성 분획의 특이적 결합 활성을 측정함, 또는 SDS/PAGE 분석에 의해 분획내의 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 양을 평가함을 포함한다. 폴리펩타이드 분획의 순도를 평가하는 바람직한 방법은 분획의 결합 활성을 계산하고, 이를 초기 추출물의 결합 활성과 비교하고, 이에 따라 본원에서 "~배의 정제 수"로 평가된 정제 등급을 계산한다. 물론, 결합 활성의 양을 나타내는데 사용되는 실제 단위는 정제를 수행하도록 선택된 특정 분석 기법 및 폴리펩타이드 또는 펩타이드가 검출될 수 있는 결합 활성을 나타내는지의 여부에 따라 좌우될 것이다.

[0053] 변이체 액티빈 유형 IIB 폴리펩타이드는 근육 분해 연쇄반응을 활성화시키는 리간드에 결합한다. 리간드 액티

빈 A, 미오스타틴 및/또는 GDF-11에 결합하고 그의 활성을 억제할 수 있는 vActRIIB 폴리펩타이드는 근위축을 포함한 질환뿐만 아니라 특정 암, 및 하기 실시예에 나타난 다른 질환의 치료에 대해 치료학적 잠재성을 갖는다.

[0054] 그러나, 야생형 ActRIIB 또는 ActRIIB5 폴리펩타이드의 발현 또는 정제시에 응집이 생길 수 있다. 이러한 응집은 발현 동안의 구조화된 올리고머 형성, 및 발현 동안 및 폴리펩타이드 정제 후에 비구조화된 응집물 생성을 포함한다.

[0055] 구조 분석, 분자 모델링 및 질량 분광분석의 조합된 시도는 비글리코실화된 ActRIIB 폴리펩타이드 간의 정전기 및 수소 결합 상호작용에 의해 보조된 분자간 이황화 결합 형성을 통해 다량체화가 ActRIIB 폴리펩타이드에서 발생할 수 있음을 보여주었다. 두 개의 ActRIIB 분자의 계면, 예를 들면 한 ActRIIB에서의 E28 측쇄와 다른 ActRIIB에서의 R40 측쇄 사이에서 상당한 수소 결합이 존재한다. 또한, 한 ActRIIB에서의 E28과 다른 ActRIIB에서의 R40 사이에 중요한 정전기 상호작용이 존재한다.

[0056] 이러한 정전기 상호작용은 일시적 ActRIIB 이량체의 집단을 증가시키는데 상당히 기여하여 ActRIIB 단위 간의 비공유 및/또는 공유 결합 형성을 촉진시킨다. 잔기 28과 40 사이의 상호작용은 이들 상호작용 중에서 가장 중요한데, 이는 이들 두 개의 잔기가 이중 수소 결합 및 강한 정전기 상호작용에 관계하기 때문이다. 잔기 28 및 40은 ActRIIB:ActRIIB 상호작용에 관계하지만 ActRIIB:리간드 상호작용에는 관계하지 않는다. 따라서, 잔기 28 및 40은 본 발명에 따른 비천연 아미노산에 의해 치환되어 수용체 폴리펩타이드의 용해도를 개선시키며 그의 응집을 감소시킨다. 따라서, E28 및 R40은 각각 다른 가능한 천연 아미노산에 의해 치환되고, 발현되며 하기 나 타낸 바이아코어에 의해 시험된다. 바이아코어 측정된 결합은 하기 실시예 2의 표 1A 및 1B에 나타나 있다. 또한, vActRIIB 폴리펩타이드의 응집물이 하기에서 측정된다.

[0057] 하기 실시예의 결과는 본원에 기재된 아미노산 치환을 갖는 vActRIIB 폴리펩타이드 및 단백질에 대해 감소된 응집을 보여주면서, 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11에 결합하고 이를 중화시키는 능력을 보유함을 보여준다.

[0058] 항체

[0059] 본 발명은 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 것들을 비롯한 변이체 ActRIIB 폴리펩타이드에 결합하는 항체를 추가로 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합"은 vActRIIB 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도(K_a)가 10^6 M^{-1} 이상인 항체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 다클론 항체(예를 들면, 문헌[Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds), Cold Spring Harbor Press, (1988)]을 참고) 및 단클론 항체(예를 들면, 미국 특허 제 RE 32,011 호, 제 4,902,614 호, 제 4,543,439 호 및 제 4,411,993 호, 및 문헌[Monoclonal Antibodies: A New Dimension in Biological Analysis, Plenum Press, Kennett, McKearn and Bechtol (eds.) (1980)]을 참고)를 비롯한 무손상 항체를 지칭한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 항체의 단편, 예컨대 F(ab), F(ab'), F(ab')₂, Fv, Fc, 및 재조합 DNA 기법에 의해 또는 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 분할에 의해 생성되는 단일 쇄 항체를 지칭한다. 또한, 용어 "항체"는 이중특이성 또는 이중작용성 항체를 지칭하며, 이들은 두 개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 두 개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공적인 하이브리드 항체이다. 이중특이성 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다(문헌[Songsivilai et al, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990), Kostelny et al., J. Immunol.148: 1547-1553 (1992)]을 참고).

[0060] 또한, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 키메라 항체, 즉 하나 이상의 비인간 가변 항체 면역글로빈 도메인 또는 이의 단편에 결합된 인간 불변 항체 면역글로빈 도메인을 갖는 항체를 지칭한다(예를 들면, 미국 특허 제 5,595,898 호 및 제 5,693,493 호를 참고). 또한, 항체는 "인간화된" 항체(예를 들면, 미국 특허 제 4,816,567 호 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 94/10332 호를 참고), 미니바디(국제 특허 출원 공개 제 WO 94/09817 호), 막시바디, 및 트랜스제닉 동물에 의해 생성된 항체를 지칭하며, 이때 일정 비율의 인간 항체 생성 유전자를 함유하지만 내인성 항체의 생성이 부족한 트랜스제닉 동물이 인간 항체를 생성할 수 있다(예를 들면, 문헌[Mendez et al., Nature Genetics 15:146-156 (1997)] 및 미국 특허 제 6,300,129 호를 참고). 또한, 용어 "항체"는 다량체 항체, 또는 단백질의 고 차수 착체, 예컨대 이중이량체 항체, 및 항-이디오타입 항체를 포함한다. 또한, "항체"는 항-이디오타입 항체를 포함한다. vActRIIB에 대한 항체를 사용하여, 예를 들면 시험관내 및 생체내에서 vActRIIB를 확인하고 그 양을 평가할 수 있다.

[0061] 또한, 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95 및 97을 비롯한, 본원에서 기재된 vActRIIB 폴

리펩타이드에 특이적으로 결합하는 임의의 포유동물, 예를 들면 마우스 및 래트 항체, 및 토끼 항체로부터의 다 클론 항체가 포함된다.

[0062] 상기 항체는 본원에 개시된 폴리펩타이드의 검출 및 분석을 위한 정량 분석에서 및 연구 도구로서 사용된다. 상기 항체는 상기 기재된 방법을 사용하거나 당해 분야에 공지된 바와 같이 제조된다.

[0063] 약학 조성물

[0064] 본 발명의 vActRIIB 단백질 및 폴리펩타이드를 함유하는 약학 조성물이 또한 제공된다. 상기 조성물은 치료학 적으로 또는 예방적으로 효과량의 폴리펩타이드 또는 단백질을 약학적으로 허용가능한 물질 및 생리학적으로 허용가능한 제형 물질과 혼합하여 포함한다. 약학 조성물은, 예를 들면 조성물의 pH, 삼투질농도, 점도, 투명도, 색, 등장성, 향, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출률, 흡수 또는 투과를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 함유할 수 있다. 적합한 제형 물질은 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 향미생물제; 향산화제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산 수소 나트륨); 완충제(예컨대, 보레이트, 바이카보네이트, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트, 다른 유기산); 별강제(예컨대, 만니톨 또는 글리신), 킬레이트제(예컨대, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 모노사카라이드; 디사카라이드 및 다른 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제; 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염-형성 상대이온(예컨대, 나트륨); 보존제(예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜(예컨대, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대, 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스터, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 티록사팔); 안정성 강화제(수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 강화제(예컨대, 알칼리 금속 할라이드(바람직하게는, 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학 애주버트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990]).

[0065] 최적 약학 조성물은 당해 분야의 숙련자에 의해, 예를 들면 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적하는 투여량에 따라 결정될 것이다. 예를 들면, 상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참고한다. 그러한 조성물은 폴리펩타이드의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및 생체내 제거율에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 적합한 조성물은 주입용 물, 비경구 투여용 생리 식염수 용액일 수 있다.

[0066] 약학 조성물에서 주요 비히클 또는 담체는 사실상 수성 또는 비수성 중 어느 하나 일 수 있다. 예를 들면, 적합한 비히클 또는 담체는 주입용 물, 생리 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있으며, 이들은 비경구 투여용 조성물에서 통상적인 다른 물질로 가능한 보충된다. 중성의 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 추가의 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 약학 조성물은 약 7.0 내지 8.5의 pH를 갖는 트리스 완충제 또는 약 4.0 내지 5.5의 pH를 갖는 아세테이트 완충제를 포함하며, 이들은 추가로 소르비톨 또는 이의 적합한 치환체를 포함할 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, 조성물은 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로 목적하는 순도를 갖는 선택된 조성물을 선택적인 제형제(상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences])와 혼합함으로써 저장을 위해 제조될 수 있다. 추가로, 치료학적 조성물은 적절할 부형제, 예컨대 수크로스를 사용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.

[0067] 제형은 여러 가지 방법, 예컨대 흡입 치료, 경구로 또는 주입에 의해 전달될 수 있다. 비경구 투여를 계획하는 경우, 본 발명에서 사용되는 치료학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 비히클에서 목적하는 폴리펩타이드를 포함하는 발열원 제거의, 비경구적으로 허용가능한 수용액 형태일 수 있다. 비경구 주입에 특히 적합한 비히클은 폴리펩타이드가 적절하게 보존된 무균, 등장성 용액으로서 제형화된 무균 증류수이다. 또 다른 제제는 데포(depot) 주입을 통해 전달될 수 있는 생생물의 제어 또는 지속형 방출을 위해 제공되는 제제, 예컨대 주입가능한 미소구체, 생분해성 입자, 중합체성 화합물(폴리락트산, 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜에 의한 목적하는 분자의 제형을 포함할 수 있다. 또한, 히알루론산이 사용될 수 있으며, 이는 순환시에 지속된 기간을 촉진시키는 효과를 가질 수 있다. 목적하는 분자의 도입을 위한 다른 적합한 수단은 삼입형 약물 전달 장치를 포함한다.

[0068] 다른 양태에서, 주입가능한 투여에 적합한 약학 제형은 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 용화성인 완충제, 예컨대 행크(Hank)의 용액, 링거(Ringer)의 용액 또는 생리학적으로 완충된 식염수에서 제형화될 수 있다. 수

성 주입 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주입 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지질성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트, 트라이글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 비지질 다양이온성 아미노 중합체가 전달을 위해 또한 사용될 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 높은 농도의 용액의 제조를 허용하는 적합한 제제 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 흡입 용액은 또한 에어로졸 전달을 위해 추진제와 함께 제형화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여가 PCT 출원 번호 제 PCT/US94/001875 호에 더욱 기재되어 있으며, 여기에서는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기재한다.

[0069] 또한, 특정 제형이 경구로 투여될 수 있는 것으로 생각된다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, 이러한 방식으로 투여되는 분자는 고체 투약 형태, 예컨대 정제 및 캡슐의 배합에 통상적으로 사용되는 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화 될 수 있다. 예를 들면, 캡슐은 생체이용률이 최대이고 전-전신적 분해가 최소화되는 경우 위장관의 한 지점에서 제형의 활성 부분을 방출하도록 고안될 수 있다. 부가적인 제제가 치료학적 분자의 흡수를 촉진시키기 위해 포함될 수 있다. 또한, 희석제, 향미제, 저 융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁제, 정제 봉해제 및 결합제가 사용될 수 있다. 경구 투여용 약학 조성물은 또한 경구 투여에 적합한 투여량으로 당해 분야에 널리 알려진 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 그러한 담체는 약학 조성물이 환자에 의해 섭취되기 위한 정제, 환약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되게 한다.

[0070] 경구 사용을 위한 약학 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 혼합하고 생성된 과립의 혼합물을 가공하여(선택적으로, 분쇄 후) 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 제조될 수 있다. 필요한 경우 적합한 보조제가 첨가될 수 있다. 적합한 부형제는 탄수화물 또는 단백질 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨을 비롯한 당; 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로오스, 예컨대 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스; 아라빅 및 트라가칸트를 비롯한 고무; 및 단백질, 예컨대 젤라틴 및 콜라겐을 포함한다. 필요한 경우, 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 및 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[0071] 당의정 코어는 적합한 코팅제, 예컨대 진한 당 용액과 함께 사용될 수 있으며, 이들은 또한 아라빅 고무, 활성, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료가 생성물 확인을 위해 또는 활성 화합물의 양, 즉 투여량을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅제에 첨가될 수 있다.

[0072] 경구로 사용될 수 있는 약학 제제는, 또한 젤라틴으로 제조된 밀어 맞춤형 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 코팅제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉된 캡슐을 포함한다. 밀어 맞춤형 캡슐은 충전제 또는 결합제, 예컨대 락토스 또는 전분, 윤활제, 예컨대 활성 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 안정화제와 함께 또는 안정화제 없이 용해되거나 현탁될 수 있다.

[0073] 지속형 또는 제어형 전달 제형으로 폴리펩타이드를 포함한 제형들을 비롯한 추가적인 약학 조성물이 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 여러 가지 다른 지속형 또는 제어형 전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생분해성 극미립자 또는 다공성 비드 및 데포 주입을 제형화하기 위한 기법이 당해 분야의 숙련자에게 또한 공지되어 있다. 예를 들면, 약학 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체성 극미립자의 제어된 방출을 기재하고 있는 PCT 출원 번호 제 PCT/US93/00829 호를 참고한다. 지속된-방출 제제의 추가의 예는 성형품의 형태, 예컨대 필름 또는 미세캡슐 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함한다. 지속된 방출 매트릭스는 폴리에스터, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 제 3,773,919 호, 유럽 특허 제 58,481 호), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(문헌[Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)]), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(문헌[Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277, (1981); Langer et al., Chem. Tech., 12:98-105(1982)]), 에틸렌 비닐 아세테이트(상기 랑거(Langer) 등의 문헌) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시뷰티르산(유럽 특허 제 133,988 호)을 포함할 수 있다. 또한, 지속된-방출 조성물은 리포솜을 포함하며, 이는 당해 분야에 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있다. 예컨대, 문헌[Eppstein et al, PNAS (USA), 82:3688 (1985)], 유럽 특허 제 36,676 호, 제 88,046 호, 및 제 143,949 호를 참고한다.

[0074] 생체내 투여에 사용될 약학 조성물은 전형적으로 무균이어야 한다. 이는 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 이루어질 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 이 방법을 사용한 무균화가 동결건조 및 재구성 전 또는 후에

수행될 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결된 형태로 또는 용액 중에 저장될 수 있다. 또한, 비경구 조성물은 일반적으로 무균 입구 포트를 갖는 용기, 예를 들면 정맥내 용액 봉지 또는 피하주사용 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 스톱퍼를 갖는 바이알에 놓여진다.

[0075] 약학 조성물이 제형화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 유화액, 고체, 또는 탈수 또는 동결건조된 분말로서 무균 바이알에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 즉시 사용가능한 형태 또는 투여 전 재구성을 필요로 하는 형태(예컨대, 동결건조된 형태)로 저장될 수 있다.

[0076] 특정 실시양태에서, 본 발명은 단일 투여량 투여 단위를 생성하는 키트에 관한 것이다. 상기 키트는 건조된 단백질을 갖는 제 1 용기 및 수성 제형을 갖는 제 2 용기를 각각 함유할 수 있다. 단일 및 다-캡버의 충전 전 시린지(예컨대, 액체 시린지 및 리오시린지)를 함유하는 키트가 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0077] 치료적으로 사용될 약학 조성물의 효과량은, 예를 들면 치료학적 배경 및 대상에 따라 좌우될 것이다. 당해 분야의 숙련자는 치료에 적절한 투약 수준이 전달된 분자, 폴리펩타이드가 사용되는 징후, 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 체표면 또는 기관 크기) 및 상태(연령 및 일반적 건강)에 따라 부분적으로 달라짐을 이해할 것이다. 따라서, 임상적 투여량을 적정하고 투여 경로를 변형시켜 최적 치료 효과를 얻을 수 있다. 전형적인 투여량은 상기 언급한 인자에 따라 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 이상에 이를 수 있다. 폴리펩타이드 조성물은 바람직하게는 정맥내로 주사 또는 투여될 수 있다. 지속성 약학 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 매 3일 내지 4일 마다, 매 주마다 또는 격주로 투여될 수 있다. 투여 빈도는 사용되는 제형 내의 폴리펩타이드의 약동학적 파라미터에 따라 좌우될 것이다. 전형적으로, 조성물은 목적하는 효과를 달성하는 투여량에 도달할 때까지 투여된다. 따라서, 조성물은 단일 투여, 또는 시간에 따른 다중 투여(동일 또는 상이한 농도/투여량), 또는 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투여량의 세밀 분석이 통상적으로 이루어진다. 적절한 투여량은 적절한 투여량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0078] 약학 조성물의 투여 경로는 예컨대 경구로, 정맥내, 복막내, 뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 안내, 동맥내, 문맥내, 병변내 경로, 골수내, 수막강내, 뇌실내, 경피, 피하 또는 복막내; 뿐만 아니라 비강내, 장, 국소, 설하, 요도, 질 또는 직장 수단에 의한 주입을 통해, 지속된 방출 시스템 또는 삽입 장치에 의해 공지된 방법을 따른다. 바람직한 경우, 조성물은 볼러스 주사에 의해, 또는 주입에 의해 연속적으로, 또는 삽입 장치에 의해 투여될 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 조성물은 목적하는 분자가 흡수되거나 캡슐화되는 막, 스폰지 또는 다른 적절한 물질의 삽입을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 삽입 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관으로 삽입될 수 있고, 목적하는 분자는 확산, 시간-방출 볼러스 또는 연속 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0079] 일부 경우, 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드는 본원에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 유전공학 처리되어 폴리펩타이드를 발현하고 분비하는 특정 세포를 삽입함으로써 전달될 수 있다. 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가유래, 이종유래 또는 이종발생성일 수 있다. 선택적으로, 세포는 무한증식될 수 있다. 면역 반응의 선택을 감소시키기 위해서, 세포는 주변 조직의 침입을 방지하도록 캡슐화될 수 있다. 캡슐화 물질은 전형적으로 폴리펩타이드 생성물의 방출을 허용하지만 주변 조직으로부터의 다른 불리한 인자 또는 환자의 면역계에 의한 세포 파괴를 방지하는 생용화성, 반투과성 중합체 봉입체 또는 막이다.

[0080] 또한, vActRIIB 또는 vActRIIB의 유도체를 암호화하는 핵산 분자가 대상에게 직접적으로 도입되는 생체내 vActRIIB 유전자 치료가 고려된다. 예를 들면, vActRIIB를 암호화하는 핵산 서열이 적절한 전달 벡터, 예컨대 아데노-관련 바이러스 벡터와 함께 또는 적절한 전달 벡터 없이 핵산 구조체의 국소 주사를 통해 표적 세포로 도입된다. 다른 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 및 유두종 바이러스 벡터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바이러스 벡터의 물리적 전달은 목적하는 핵산 서열을 함유하는 다른 적절한 전달 벡터 또는 목적하는 핵산 구조체의 국소 주입, 리포솜-매개 전달, 직접 주입(네이키드 DNA(naked DNA)), 또는 미세입자 폭격(유전자-총)에 의해 생체내에서 이루어질 수 있다.

[0081] vActRIIB 조성물의 용도

[0082] 본 발명은 폴리펩타이드를 vActRIIB 폴리펩타이드와 접촉시킴으로써 생체내 및 시험관내 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11의 양 또는 활성을 감소시키거나 중화시키는 방법 및 약학 조성물을 제공한다. vActRIIB 폴리펩타이드는 미오스타틴, 액티빈 A 및 GDF-11에 대해 높은 친화도를 가지며, 미오스타틴, 액티빈 A 및 GDF-11 중 하나 이상의 생물학적 활성을 감소시키거나 억제시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드는 야생형 ActRIIB 폴리펩타이드와 비교하여 개선된 활성을 나타낸다. 이는 하기 실시예에서 입증된다.

- [0083] 하나의 양태에서, 본 발명은 효과량의 vActRIIB 조성물을 대상에게 투여함으로써 치료가 필요한 대상에게서 미오스타틴-관련 및/또는 액티빈 A 관련 장애를 치료하는 방법 및 시약을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "대상"은 임의의 동물, 예컨대 인간을 비롯한 포유동물을 지칭한다.
- [0084] 본 발명의 조성물은 체중 비율에 따라 제지방 근육량을 증가시키고 체중 비율에 따라 지방량을 감소시키기 위해 사용된다.
- [0085] vActRIIB 조성물에 의해 치료될 수 있는 장애는 여러 가지 형태의 근육 소모뿐만 아니라 대사 장애, 예컨대 당뇨병 및 관련 장애, 및 골 퇴행성 질환, 예컨대 골다공증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. vActRIIB 조성물은 하기 실시예 3에 기재된 여러 가지 질병 모델에서 근육 소모 장애를 치료하는데 있어 효과적인 것으로 입증되었다. 이는 인히빈- α 녹아웃 마우스의 근육 소모의 치료, 결장-26 암 악액질 모델의 근육 소모의 치료, 뒷다리 부유 모델의 근위축증의 예방, 제지방 근육량 증가를 보여주는 OXV 암컷의 치료, 지방량 감소 및 골 무기질 함량의 증가에서 입증된다.
- [0086] 또한, 근육 소모 장애는 디스트로피, 예컨대 뒤시엔느(Duchenne) 근육 퇴행위축, 진행성 근육 퇴행위축, 벡커(Becker) 유형 근육 퇴행위축, 디제린-란도르(Dejerine-Landouzy) 근육 퇴행위축, 에르브(Erb) 근육 퇴행위축, 및 영아 신경축삭 근육 퇴행위축을 포함한다. 추가적인 근육 소모 장애는 만성 질환 또는 장애, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 울혈성 폐쇄성 폐 질환, 암, AIDS, 신부전, 기관 위축증, 안드로겐 상실 및 류마티스 관절염으로부터 발생한다.
- [0087] 미오스타틴 및/또는 액티빈의 과발현은 악액질, 중증 근육 및 지방 소모 증후군에 원인이 될 수 있다. 동물 모델에서 악액질을 치료하는데 있어 vActRIIB 폴리펩타이드의 효능이 하기 실시예 3에 나타나 있다. 또한, 악액질은 류마티스 관절염, 당뇨병 신병증, 신부전, 화학요법, 화상으로 인한 상해 및 다른 원인으로 인해 발생한다. 다른 예에서, 미오스타틴-면역반응성 단백질의 혈청 및 근육내 농도는 AIDS-관련 근육 소모를 나타내는 남성에게서 증가하는 것으로 밝혀졌으며, 무지방량과 역으로 관련된다(문헌[Gonzalez-Cadavid et al., PNAS USA 95: 14938-14943 (1998)]). 또한, 미오스타틴 수준은 화상 상해에 반응하여 증가함으로써 이화작용성 근육 효과를 발생시키는 것으로 입증되었다(문헌[Lang et al, FASEB J 15, 1807-1809 (2001)]). 근육 소모를 생성시키는 추가적인 상태는 장애로 인한 비활동, 예컨대 휠체어에서의 제약, 뇌졸중, 질병, 척수 손상, 골절 또는 외상으로 인한 연장된 침상 안정, 및 극미 중력(우주 비행)에서의 근위축증으로 인해 발생할 수 있다. 예를 들면, 플라즈마 미오스타틴 면역반응성 단백질은 연장된 침상 안정 후 증가되는 것으로 밝혀졌다(문헌[Zachwieja et al. J Gravit Physiol. 6(2): 11 (1999)]). 또한, 우주 왕복 비행 동안 극미 중력 환경에 노출된 토끼의 근육은 노출되지 않은 토끼의 근육과 비교하여 증가된 양의 미오스타틴을 발현하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Lalani et al., J.Endocrin 167 (3):417-28 (2000)]).
- [0088] 또한, 지방 대 근육 비율의 연령 관련 증가 및 연령 관련 근위축증은 미오스타틴과 관련되는 것으로 보인다. 예를 들면, 평균 혈청 미오스타틴-면역반응성 단백질은 청년층(19 내지 35세), 중년층(36 내지 75세) 및 노년층(76 내지 92세) 남성 및 여성의 연령에 따라 증가하지만, 평균 근육량 및 무지방량은 상기 그룹의 연령에 따라 감소한다(문헌[Yarasheski et al. J Nutr Aging 6(5):343-8 (2002)]). 또한, 미오스타틴은 낮은 수준으로 심장 근육에서 발현되는 것으로 현재 밝혀졌으며, 발현은 경색 후 심근세포에서 상향조절된다(문헌[Sharma et al., J Cell Physiol. 180 (1):1-9 (1999)]). 따라서, 심장 근육에서 미오스타틴 수준의 감소는 경색 후 심장 근육의 회복을 향상시킬 수 있다.
- [0089] 또한, 미오스타틴은 유형 2 당뇨병, 비인슐린-의존성 당뇨병, 고혈당증 및 비만을 포함한 대사 장애에 영향을 미치는 것으로 보인다. 예를 들면, 미오스타틴의 결여는 두 가지 마우스 모델의 비만 및 당뇨병 표현형을 개선시키는 것으로 입증되었다(문헌[Yen et al. FASEB J. 8:479 (1994)]). 미국 특허 출원 제 11/590,962 호, 미국 특허 출원 공개 제 2007/0117130 호에서, AAV-ActRIIB5 벡터는 동물, 특히 비만 동물 모델에서 근육 대 지방 비율을 증가시키는 것으로 입증되었다. 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드, 예컨대 서열 식별 번호: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 52, 54, 56, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 87, 88, 91, 93, 95는 이러한 용도에 적합하다. 따라서, 본 발명의 조성물을 투여함으로써 지방 조성을 감소시키는 것은 동물의 당뇨병, 비만 및 고혈당 상태를 개선시킬 것이다. 또한, vActRIIB 폴리펩타이드를 함유하는 조성물은 ActRIIB5 폴리펩타이드에 대해 미국 특허 출원 제 11/590,962 호, 미국 특허 출원 공개 제 2007/0117130 호에서 입증된 바와 같이 비만 개체에서 식품 섭취를 감소시킬 수 있다.
- [0090] 본 발명의 ActRIIB 폴리펩타이드의 투여는 골 강도를 향상시키고 골다공증 및 다른 퇴행성 골 질환을 감소시킬 수 있다. 이는 하기 기재된 OVX 마우스 모델에서 입증되었다. 또한, 예를 들면 미오스타틴-결핍 마우스는 근

육량 증가뿐만 아니라 마우스 상완골의 무기질 함량 및 밀도의 증가, 및 근육이 부착된 영역에서 섬유주 및 피질 골 둘 다의 무기질 함량 증가를 나타내는 것으로 밝혀졌다(문헌[Hamrick et al. Calcif Tissue Int 71(1):63-8 (2002)]). 또한, 본 발명의 vActRIIB 조성물은 전립선 암의 치료에 사용되는 안드로겐 상실 치료와 같은 안드로겐 상실 효과를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0091] 또한, 본 발명은 효과량의 vActRIIB 단백질을 동물에게 투여함으로써 식용 동물의 근육량을 증가시키는 방법 및 조성물을 제공한다. 성숙 C-말단 미오스타틴 폴리펩타이드가 시험된 모든 종에서 동일하기 때문에, vActRIIB 폴리펩타이드는 소, 닭, 칠면조 및 돼지를 비롯한 임의의 농업적으로 중요한 종에서 근육량을 증가시키고 지방을 감소시키는데 효과적인 것으로 예상된다.

[0092] 또한, 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드 및 조성물은 액티빈 A의 활성을 길항한다. 액티빈 A는 특정 유형의 암, 특히 생식선 종양, 예컨대 난소 암종에서 발현되고, 종종 악액질을 유발시키는 것으로 알려져 있다(문헌[Ciprano et al. Endocrinol 141 (7):2319-27 (2000), Shou et al., Endocrinol 138 (11):5000-5 (1997); Coerver et al, Mol Endocrinol 10(5):534-43 (1996); Ito et al. British J Cancer 82(8): 1415-20 (2000), Lambert-Messerlian, et al, Gynecologic Oncology 74:93-7 (1999)]). 하기 실시예 3에서, 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드는 인히빈- α 넉아웃 마우스 모델 및 결장-26 암 악액질 마우스 모델의 종종 악액질의 치료, 종양 크기의 감소 및 생존율 연장에 있어 효과적인 것으로 입증되었다. 따라서, 본 발명의 조성물은 미오스타틴 발현뿐만 아니라 액티빈 A 과발현과 관련된 상태, 예컨대 특정 암으로부터의 악액질 및 특정 생식선 유형 종양의 치료에 사용될 수 있다.

[0093] 본 발명의 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 병용하여 사용되어 그의 치료 효과를 향상시키고 잠재적 부작용을 감소시킬 수 있다. 이러한 특성은 증가된 활성, 증가된 용해도, 감소된 분해, 증가된 반감기, 감소된 독성 및 감소된 면역원성을 포함한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 연장된 치료 방식에 있어 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물의 친수성 및 소수성 특성은 균형을 이루며, 이에 따라 시험관내 및 특히 생체내 용도 둘 다에 대한 그의 유용성이 향상된다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 체내의 흡수율 및 생체이용률을 허용하는 수성 배지에서 적절한 용해도를 가지면서, 또한 화합물이 작용 추정 부위, 예컨대 특정 근육량으로 세포막을 횡단하게 하는 지질에서 용해도를 갖는다.

[0094] 또한, 본 발명의 vActRIIB 폴리펩타이드는 임의의 수의 분석에서 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11을 검출하고 정량화하는데 유용하다. 일반적으로, 본 발명의 ActRIIB 폴리펩타이드는, 예를 들면 문헌[Asai, ed., Methods in Cell Biology, 37, Antibodies in Cell Biology, Academic Press, Inc., New York (1993)]에 기재된 것과 유사하게 여러 가지 분석에서 미오스타틴, 액티빈 A 또는 GDF-11을 결합하여 고정시키는 포획체로서 유용하다. 폴리펩타이드는 몇몇 방식으로 라벨링되거나 또는 미오스타틴이 검출되고 정량화되도록 라벨링된 항체와 같은 제 3 분자와 반응할 수 있다. 예를 들면, 폴리펩타이드 또는 제 3 분자는 검출가능한 잔기, 예컨대 비오틴에 의해 변형될 수 있으며, 이는 그 후 제 4 분자, 예컨대 효소-라벨링된 스트렙타비딘 또는 다른 단백질에 의해 결합될 수 있다(문헌[Akerstrom, J Immunol 135:2589 (1985); Chaubert, Mod Pathol 10:585 (1997)]).

도면의 간단한 설명

[0095] 도 1은 야생형 가용성 ActRIIB-인간 IgG1 Fc의 아미노산 서열(서열 식별 번호: 98)을 나타낸다. 신호 펩타이드 서열은 굵은체이며, 성숙 ActRIIB 세포의 도메인, 및 부분 힌지(hinge) 영역을 포함한 이탤릭체의 인간 IgG1 Fc가 뒤따른다. 아미노산 E28 및 R40에는 밑줄이 쳐 있다. 링커 서열 GGGGS(서열 식별 번호: 75)는 이탤릭체이며 밑줄이 쳐 있다.

도 2는 가용성 ActRIIB5-인간 IgG1 Fc의 아미노산 서열(서열 식별 번호: 99)을 나타낸다. 신호 펩타이드 서열은 굵은체이며, 성숙 ActRIIB5 가용성 도메인이 뒤따르고, 부분 힌지 영역을 포함한 인간 IgG1 Fc는 이탤릭체이다. E28 및 R40에는 밑줄이 쳐 있다. 링커 서열(GGGGS)(서열 식별 번호: 75)은 이탤릭체이며 밑줄이 쳐 있다.

도 3은 인히빈- α 넉아웃 마우스에서 고환(도 3a) 및 난소(도 3b) 질량에 대한 가용성 vActRIIB-Fc E28W 치료의 효과를 도시한다.

도 4는 수컷(도 4a) 및 암컷(도 4b) 인히빈- α 넉아웃 마우스에서 생존율에 대한 가용성 vActRIIB-Fc E28W 치료의 효과를 도시한다.

도 5는 결장 26 종양-함유 마우스에서 체중에 대한 가용성 vActRIIB-Fc E28W 치료의 효과를 도시한다.

도 6은 결장 26 종양-함유 마우스의 생존에 대한 가용성 vActRIIB-Fc E28W 치료의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0096] 본 발명의 하기 실시예는 제한이 아닌 예시로서 제공된다.
- [0097] 실시예 1
- [0098] vActRIIB 폴리펩타이드의 발현 및 정제
- [0099] 하기 방법은 변이체 ActRIIB 폴리펩타이드를 발현하고 정제하기 위해 사용되었다.
- [0100] 인간 액티빈 유형 IIB 수용체의 cDNA를 인간 고환 기원의 cDNA 라이브러리로부터 분리하고 미국 특허 출원 제 11/590,962 호, 미국 특허 출원 공개 제 2007/0117130 호에 기재된 바와 같이 클로닝하였다.
- [0101] 아미노산 치환의 결정
- [0102] 구조 분석, 분자 모델링 및 질량 분광분석의 조합된 시도는 응집(올리고머화)이 비글리코실화된 ActRIIB 분자간의 정전기 및 수소 결합 상호작용에 의해 유발된 분자간 이황화 결합 형성을 통해 ActRIIB에서 발생할 수 있음을 보여주었다. 잔기 28 및 40은 그의 리간드와 ActRIIB 상호작용이 아닌 ActRIIB:ActRIIB 상호작용에 관계하는 것으로 입증되었다.
- [0103] 먼저, ActRIIB-Fc 상의 E28 및 R40을 각각의 위치에서 A로 치환하였다. 빛 산란 및 질량 분광분석에 의해, 완전히 글리코실화된 vActRIIB-IgG1Fc, E28A 및 vActRIIB-IgG1Fc R40A의 분율이 야생형 단백질과 비교하여 상당히 증가하는 것으로 확인되었다. E28A 및 R40A vActRIIB-IgG1Fc를 6일 동안 37℃에서 배양하였고, 이는 야생형과 비교하여 응집이 거의 없거나 전혀 없었다. (신호 서열을 갖는 서열 식별 번호: 2 및 18에 대해) 위치 28 및 40에서의 아미노산 치환은 야생형 ActRIIB(서열 식별 번호: 2 및 18)의 발현 또는 정제 동안 생길 수 있는 응집을 경감 또는 방지하기 위해 이루어졌다. 이러한 응집은 발현 동안의 구조화된 올리고머 형성, 및 발현 동안 및 단백질 정제 후의 비구조화된 응집물 생성으로서 확인되었다.
- [0104] 생성 및 정제 과정의 상이한 단계에서 응집은 하기 절차에 따른 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 결정하였다.
- [0105] 하기 예시적인 방법을 사용하여 변이체 ActRIIB 폴리펩타이드(vActRIIB 및 vActRIIB5)를 생성시켰다. vActRIIB, E28W를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열 식별 번호: 23)를, E28W에서 발생하는 돌연변이를 함유하는 프라이머를 사용하는 PCR 증폭 연장을 사용하여 힌지 링커 서열(서열 식별 번호: 79를 암호화하는 뉴클레오타이드)을 통해 인간 IgG1 Fc 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열 식별 번호: 82) 또는 인간 IgG2 Fc를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(서열 식별 번호: 84)에 융합시켰다. 전체 폴리뉴클레오타이드 서열은 서열 식별 번호: 61이다. 이중 가닥 DNA 단편을 pTT5(바이오테크놀로지 리서치 인스티튜트(Biotechnology Research Institute), 내셔널 리서치 카운실 캐나다(National Research Council Canada, NRCC), 캐나다 H4P 2R2 몬트리올(퀘벡), 에비뉴 로알마운트 6100), pDSR α(국제 특허 출원 공개 제 WO 9014363 호에 기재됨) 및/또는 pDSR α의 유도체로 아클로닝하였다. 다른 실시양태에서, vActRIIB 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를, 링커 GGGGS(서열 식별 번호: 75)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 다량체, 및/또는 힌지 링커(예컨대, 서열 식별 번호: 79)에 부착하였다.
- [0106] 유전공학 처리된 vActRIIB-Fc 및 vActRIIB5-Fc의 일시적 발현을 하기와 같이 수행하였다.
- [0107] 상기 두 개의 분자의 유전공학 처리된 변이체를 250 μg/ml 제네티신(인비트로젠(Invitrogen)) 및 0.1% 플루로닉 F68(인비트로젠)이 보충된 프리스타일(FreeStyle, 상표명) 배지(캐나다 칼스배드 소재의 인비트로젠 코포레이션)에서 유지된 무혈청 현탁액 적응된 293-6E 세포(캐나다 오타와 소재의 내셔널 리서치 카운실 오브 캐나다)에서 일시적으로 발현시켰다. 1 L 배양물로서 형질감염을 수행하였다. 요약하면, 세포 접종물을 4 L 페른바흐(fernback) 진탕 플라스크(코닝 인코포레이티드(Corning, Inc.))에서 1.1×10^6 세포/ml로 성장시켰다. 진탕 플라스크 배양을, 37℃ 및 5% CO₂에서 유지된 습윤 배양기에 놓여진 이노바(Innova) 2150 진탕 플랫폼(미국 뉴저지주 에디슨 소재의 뉴스 브룬스윅 사이언티픽(News Brunswick Scientific)) 상에서 65RPM으로 유지시켰다. 형질감염 시기에, 293-6E 세포를 1.0×10^6 세포/ml로 희석시켰다.
- [0108] 형질감염 착체를 100 ml 프리스타일 배지에서 형성시켰다. 먼저 플라스미드 DNA 1 mg을 배지에 첨가한 후 FuGene HD 형질감염 시약(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science)) 3 ml를 첨가하였다. 형질감염 착체를 실온에서 대략 15 분 동안 배양시킨 후 진탕 플라스크 중의 세

포에 첨가하였다. 형질감염 24시간 후, 펩톤 TN1(캐나다 QC 테크니사이언스 소재의 오가노 테크니 에스.에이.(Organo Technie, S.A.)) 20%(w/v)를 0.5%(w/v)의 최종 농도에 도달하도록 첨가하였다. 형질감염/발현을 4 내지 7일 동안 수행하고, 이 후 적응용 배지를 4℃에서 60분 동안 4,000 RPM에서 원심분리에 의해 수확하였다.

[0109] 안정한 형질감염 및 발현을 다음과 같이 수행하였다. vActRIIB-인간 (hu) IgG2-Fc 세포주를, 표준 전기천공 절차를 사용하여 안정한 CHO 숙주 세포를 발현 플라스미드 pDC323-vActRIIB (E28W)-huIgG2 Fc 및 pDC324-vActRIIB (E28W)-huIgG2 Fc(문헌[Bianchi et al., Biotech and Bioengineering, 84(4):439-444 (2003)]에 따름)에 의해 형질감염시킴으로써 생성시켰다. 발현 플라스미드에 의한 숙주 세포의 형질감염 후, 세포를 2 내지 3주 동안 GHT가 없는 무혈형 선택 배지에서 성장시켜 플라스미드의 선택 및 세포의 회수를 허용하였다. 세포들이 85% 초과 생존율에 도달할 때까지 선택하였다. 그 후, 형질감염된 세포의 이러한 풀을 150 nM 메토프렉세이트를 함유하는 배지에서 배양시켰다.

[0110] 세포주 클로닝

[0111] 세포 은행은 하기 절차에 따라 선택된 클론으로 이루어졌다. 안정한 형질감염된 세포의 증폭된 풀을 96-웰 판에서 시딩하고, 후보 클론을 소규모 연구에서 성장 및 생산성 성능에 대해 평가하였다. 대략 60개의 바이알의 프리마스터(premaster) 세포 은행(PMCB)을 선택된 클론으로부터 만들었다. 모든 PMCB를 무균, 미코플라스마 및 바이러스에 대해 시험하였다.

[0112] 전형적인 유가식(fed-batch) 과정을 사용하여 vActRIIB-Fc 발현 세포주의 규모를 확장시켰다. 세포를 웨이브 생물반응장치(Wave bioreactor)(웨이브 바이오테크 엘엘씨(Wave Biotech LLC))로 접종시켰다. 배양물을 볼러스 공급으로 3회 공급하였다. 10일째에 10 L를 수확하고, 나머지를 11일째에 수확하였으며, 두 수확물을 심층 여과한 후 무균 여과하였다. 적응용 배지를 10 인치 0.45/0.2 마이크로 프리 필터를 통해 여과한 후 6 인치 0.2 마이크로 필터를 통해 여과하였다.

[0113] 단백질 정제

[0114] 5 ft² 10K 막 접선 유동형 필터(폴(Pall))를 사용하여 ActRIIB-Fc(IgG1 및 IgG2 둘 모두), ActRIIB5-Fc(IgG1 및 IgG2 둘 모두) 및 이들의 변이체를 함유하는 적응용 배지 약 5 L를 농축시켰다. 농축된 물질을 PBS(염화마그네슘 또는 염화칼슘이 없는 둘베코(Dulbecco))에 의해 평형화된 5 ml 단백질 A 고 성능 컬럼(상표명)(GE 헬스케어(GE Healthcare))에 가하였다. 280 nm에서의 흡광도(OD₂₈₀)가 0.1 미만일 때까지 평형 완충제로 컬럼을 세척한 후, 결합 단백질을 0.1 M 글리신-HCl, pH 2.7로 용리하고, 즉시 1 M 트리스-HCl, pH 8.5로 중화시켰다. 중화된 용리된 풀을 1 ml 부피로 농축시키고 PBS(염화마그네슘 또는 염화칼슘이 없는 둘베코)에서 평형화된 320 ml 세파크릴(Sephacryl)-200 컬럼(GE 헬스케어)에 가하였다. 어느 단편을 폴링할지 결정하기 위해 4 내지 20% SDS PAGE 겔(인비트로젠)을 준비하였다. 이들 폴리펩타이드를 하기 나타낸 바와 같이 활성 및 응집도에 대해 시험하였다.

[0115] 선택적으로, 폴리펩타이드를, 예를 들면 Shp-세파로스 컬럼을 사용하여 추가로 정제하였다. OD280을 사용하여 농도를 측정하였다.

[0116] 실시예 2

[0117] 시험관내 활성 분석

[0118] 상기 기재된 바와 같이 정제된 vActRIIB 폴리펩타이드 샘플을 인산염-완충된 식염수(PBS: 2.67 mM 염화칼륨, 138 mM 염화나트륨, 1.47 mM 인산칼륨 1염기성, 8.1 mM 인산나트륨 2염기성, pH 7.4)를 사용하여 0.2 mg/ml로 희석하고, 6일 동안 37℃에서 배양 한 후 MALDI-MS(매트릭스-보조된 레이저 이탈/이온화 질량 분광분석), SEC 및/또는 SEC-LS 분석에 가하였다. 단백질 A 정제 단계 후 야생형 및 변이체 폴리펩타이드의 응집을 SEC 또는 SEC-LS를 사용하여 측정하고, 분자의 분자량을 하기 기재된 MALDI-MS 절차를 사용하여 확인하였다.

[0119] 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 직렬의 두 개의 컬럼(TOSOHAAS G3000swx1, 7.8 × 300 mm)을 갖는 아질런트(Agilent) 1100 HPLC 시스템 상에서 실험을 수행하였다. 0.5 ml/분에서 2 × PBS를 이동상으로서 사용하였다.

[0120] 크기 배제 크로마토그래피-빛 산란(SEC-LS) 슈퍼덱스(Superdex)-200 겔 여과 컬럼(미국 위스콘신주 와우케사 소재의 애머샴 파마시아(Amersham Pharmacia))을 갖는 아질런트 1100 HPLC 시스템 상에서 실험을 수행하였다. 그 후, 와이어트 미니다운(Wyatt miniDawn) LS 레이저 빛 산란 검출기 및 와이어트 옵티랩(Wyatt Optilab) DSP 굴절계(미국 캘리포니아주 산타 바바라 소재의 와이어트 테크놀로지 컴파니(Wyatt Technology Co.))를 통해 샘플

플을 통과시켜 분자량을 측정하였다. 0.4 ml/분에서 PBS를 이동상으로서 사용하였다.

[0121] 매트릭스-보조된 레이저 이탈/이온화 질량 분광분석 샘플을 시나핀산과 혼합하고(1:1), MALDI-MS(어플라이드 바이오시스템스 보이저 시스템(Applied Biosystems Voyager System 2009))에 가하였다. 이 절차를 사용하여 분자의 분자량을 확인하였다.

[0122] 액티빈 및 미오스타틴에 대한 결합 친화도 및 IC₅₀ 값의 측정을 하기에 기재된 바와 같이 달성하였다.

[0123] 정성 BIAcore(등록상표명) 분석 E28 및 R40을 각각 상기 기재된 IgG1 Fc와의 융합 중 다른 천연 아미노산으로 치환하였다. 이들은 하기 표에 나타낸 바와 같이 링커가 있거나 링커 없이 생성되었다. 적응용 배지로부터의 각각의 vActRIIB-IgG1 Fc 샘플을 CM5 표면에 코팅된 염소 항인간 IgG1 Fc 항체(잭슨 이뮤노 리서치(Jackson Immuno Research), cat# 109-005-098, lot 63550)에서 포획하였다. BIAcore 2000(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 바이아코어 라이프 사이언시즈(BIAcore Life Sciences))을 사용하여 20 nM 액티빈 A를 포획된 샘플 표면 상에 주입하였다. 생성된 센소그램(sensorgram)을 vActRIIB-IgG1Fc 변이체의 포획된 RL(500 RU)로 정규화하였다. 몇몇 변이체에 대한 정규화된 결합 반응(RU)이 표 2에 나타나 있으며, 추가로 하기에 기재되어 있다. 또한, 포유동물 세포 발현으로부터 얻은 적응용 배지를 사용하여 바이아코어 측정에 의해 액티빈에 대한 상대적 결합 친화도를 측정하였다. 액티빈 A(20 nM)를 사용하여 적응용 배지에서 가용성 수용체 폴리펩타이드를 포획하고 측정된 SPR 신호를 정규화하였다. +++++: > 60, ++++: 40 -60, +++: 20 -40, ++: 10 -20, +: 5 -10, -: < 5의 정규화된 SPR.

[0124] 표 1A 및 1B는 상대적 결합 데이터의 결과를 요약한다. 하기 표는 특히 vActRIIB-IgG1Fc의 특정 실시양태가 야생형보다 높은 친화도로 액티빈 A에 결합되거나 야생형과 유사한 친화도를 유지함을 보여준다.

[0125] [표 1A]

야생형 및 유전공학 처리된 ActRIIB-IgG1 Fc 결합(안정한 형질감염체)

CHO	발현	분자	Res28	Res40	링커(서열 식별 번호: 75)	상대적 액티빈 결합
CHO	안정	ActRIIB5	없음(E28)	없음	없음	+++
CHO	안정	ActRIIB5	E28A	없음	없음	+++
CHO	안정	ActRIIB5	E28A	없음	GGGS	+++
CHO	안정	ActRIIB5	없음	R40A	GGGS	+++
CHO	안정	ActRIIB5	E28W	R40A	GGGS	++++
CHO	안정	ActRIIB	없음(E28)	없음	GGGS	++++
CHO	안정	ActRIIB	E28A	없음	GGGS	+++
CHO	안정	ActRIIB	E28A	없음	2(GGGS)	+++
COS	안정	ActRIIB	없음(E28)	없음	없음	++
COS	안정	ActRIIB	E28A	없음	없음	++
COS	안정	ActRIIB	없음(E28)	R40A	없음	++

[0126]

[0127] [표 1B]

야생형 및 유전공학 처리된 ActRIIB-IgG1 Fc 결합(안정한 형질감염체)

COS	일시적	ActRIIB	E28W	없음(R40)	GGGS	++++
COS	일시적	ActRIIB	E28Y	없음(R40)	GGGS	++++
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40G	GGGS	+++
COS	일시적	ActRIIB	E28F	없음(R40)	GGGS	+++
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	없음(R40)	GGGS	+
CHO	일시적	ActRIIB	E28A	없음(R40)	없음	-
COS	일시적	ActRIIB	E28T	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28Q	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	E28S	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28D	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28V	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	E28I	없음(R40)	GGGS	++
COS	일시적	ActRIIB	E28L	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	E28C	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28G	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28P	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28R	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28N	없음(R40)	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	E28A	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	E28M	없음(R40)	GGGS	++
COS	일시적	ActRIIB	E28K	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	E28H	없음(R40)	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40Q	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40P	GGGS	-
CHO	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40A	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40L	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40T	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40F	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40Y	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40V	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40S	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40M	GGGS	+
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40H	GGGS	++
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40I	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40C	GGGS	-
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40K	GGGS	++
COS	일시적	ActRIIB	없음(E28)	R40N	GGGS	++

[0128]

[0129] C2C12 세포계 활성 분석

[0130] vActRIIB5-IgG1Fc 및 vActRIIB-IgG1Fc 변이체를 상기 기재한 바와 같이 생성하였다. 액티빈 A 또는 미오스타틴의 액티빈 IIB 수용체로의 결합을 억제하는 이들 변이체의 능력을 하기 기재된 세포계 활성 분석을 사용하여 시험하였다.

[0131] C2C12 근육모세포(ATCC 번호: CRL-1772)를 pMARE-luc 구조체로 형질감염시켜 미오스타틴/액티빈/GDF-11-반응성 수용체 세포주를 생성하였다. CAGA 서열의 12회 반복물을 클로닝하여 pMARE-luc 구조체를 제조하였으며, 이는 미오스타틴/액티빈 반응 요소(문헌[Dennler et al., EMBO 17: 3091-3100 (1998)])를 TATA 박스 상류의 pLuc-MCS 수용체 벡터(스트라타진(Stratagene) cat# 219087)로 나타내었다. C2C12 세포는 천연적으로 그의 세포 표면에서 액티빈 수용체 IIB를 발현한다. 미오스타틴/액티빈 A/GDF-11이 세포 수용체에 결합하는 경우, Smad 경로를 활성화시키고, 인산화된 Smad는 반응 요소에 결합하여(문헌[Macias-Silva et al., Cell 87: 1215 (1996)]), 루시페라제 유전자의 발현이 이루어진다. 그 후, 제조업자의 프로토콜에 따라 시판되는 루시페라제 리포터 분석 키트(cat# E4550, 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가(Promega))를 사용하여 루시페라제 활성을 측정하였다. pMARE-luc(C2C12/pMARE)로 형질감염된 C2C12 세포의 안정한 주을 사용하여 하기 절차에 따라 활성을 측정하였다. 리포터 세포를 96 웰 배양물로 플레이팅하였다. 상기 기재된 바와 같이 제작된 변이체 ActRIIB-IgG1 Fc 융합 및 야생형의 희석물을 사용하는 스크리닝을 4 nM 액티빈에서 고정된 농도를 사용하여 수행하였다. 액티빈 A를 몇몇 농도에서의 수용체를 사용하여 예비배양하였다. 처리된 배양물 중의 루시페라제 활성을 측정함으로써 액티빈 활성을 측정하였다. 각각의 폴리펩타이드에 대해 IC₅₀ 값을 측정하였다. 이들이 표 2에 나타나 있다. 미오스타틴의 측정을 위해 상기 기재된 바와 같이 생성된 ActRIIB-huIgG2 Fc 융합에 대해 동일한 절차를 수행하였다. 동일한 방법을 사용하여 미오스타틴에 대한 IC₅₀ 값의 측정시에 단백질 A 정제된 야생형 및 변이체를 사용하였다. 이러한 측정을 위해, 폴리펩타이드를 4 nM 미오스타틴을 사용하여 예비배양하였다. 또한, 상기 기재된 절차를 사용하여 응집도를 측정하였다. 이들 값이 하기 표 3에 제시되어 있다.

[0132] 표 1A에 나타난 ActRIIB5-IgG1 Fc 변이체 세트 중에서, 야생형 폴리펩타이드와 함께 몇몇 ActRIIB-IgG1 Fc 변이체 및 3개의 ActRIIB5-IgG1 Fc 변이체를 추가로 정제하고 20 nM 액티빈 A에서 SPR(표면 플라즈몬 공명)에 의해 분석하였다. 표 2는 액티빈에 대한 선택된 vActRIIB-IgG1 Fc 폴리펩타이드의 SPR 결합 친화도를 보여준다. 액티빈 A(20 nM)를 사용하여 샘플 중 vActRIIB 폴리펩타이드를 포획하고 측정된 SPR 신호를 정규화하였다. 상기 기재된 세포계 액티빈 억제 분석으로부터 IC₅₀ 값을 얻었다. 표준 오차는 모든 결과에 대해 10% 미만이다.

표 2

[0133]

변이체	SPR 정규화된 RU (RU = 반응 단위)	IC ₅₀ (nM) 액티빈
ActRIIB-IgG1Fc(서열 식별 번호: 58)	35	8.20
vActRIIB-IgG1Fc, E28(서열 식별 번호: 60)	20	25.30
vActRIIB-IgG1Fc, E28W(서열 식별 번호: 62)	128	2.07
vActRIIB-IgG1Fc, E28Y(서열 식별 번호: 64)	115	2.10
vActRIIB-IgG1Fc, R40G(서열 식별 번호: 66)	18	
ActRIIB5-IgG1Fc(서열 식별 번호: 68)	37	
vActRIIB5-IgG1Fc, E28A(서열 식별 번호: 70)	8	
vActRIIB5-IgG1Fc, E28W(서열 식별 번호: 72)	45	16.86

[0134]

상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 액티빈 차단에 대한 vActRIIB-IgG1Fc(E28W)의 IC₅₀ 값은 2.07 nM이고, vActRIIB-IgG1Fc(E28Y)의 IC₅₀ 값은 야생형과 비교하여 2.1 nM이었다. 추가로, vActRIIB-IgG1Fc의 E28W 및 E28Y 변이체는 안정하였으며 정제되는 경우 응집되지 않았다.

[0135]

마찬가지로 추가의 변이체 폴리펩타이드에 대해 미오스타틴 차단 세포계 분석에서 IC₅₀ 값을 측정하였다. 이들 변이체는 신호 서열 및 N-말단의 첫번째 6개의 아미노산이 결여된 성숙한 절단형 vActRIIB 폴리펩타이드였다. 이들 서열은 표 3에 나타나 있다. 표 3은 단백질 A의 정제 후 단백질의 응집률 및 미오스타틴에 대한 IC₅₀ 값을 보여준다. 야생형과 비교하여 변이체 폴리펩타이드에 대한 응집률이 훨씬 적음을 알 수 있다. 유사한 결과가 신호 서열 및 N-말단 4개의 아미노산이 없고 하기 나타낸 바와 같이 동일한 치환을 갖는 성숙한 절단형 vActRIIB 폴리펩타이드에 대해 얻어졌다.

표 3

ActRIIB-Fc 변이체	ActRIIB	링커- 한지	IgG2 Fc	응집률(%)	미오스타틴 세포계 분석에 대한 IC ₅₀ (nM)
hActRIIB- hIgG ₂ Fc (서열 식별 번호: 89)	ETRE ²⁶ CIYYNANWELERT NQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFNCYDRQECVATEE NPQVYFCCCEGNFCNERF THLPEAGGPEVTYEPPTA PT (서열 식별 번호: 86)	GGGGS VECP P (서열 식별 번호 : 79)	APPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKC KVSNGKGLPAPEIK TISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPMLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 80)	13%	1.1
hActRIIB- hIgG ₂ Fc (E28W) (서열 식별 번호: 91)	ETRW ²⁸ CIYYNANWELERT NQSGLRCEGEQDKRLHCY ASWRNSSGTIELVKKGCW LDDFNCYDRQECVATEEN PQVYFCCCEGNFCNERFT HLPEAGGPEVTYEPPTAP T (서열 식별 번호: 87)	GGGSV ECPP P (서열 식별 번호 : 79)	APPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKC KVSNGKGLPAPEIK TISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPMLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 80)	2%	0.9
hActRIIB- hIgG ₂ Fc (서열 식별 번호: 93)	ETRY ²⁸ CIYYNANWELERT NQSGLERCEGEODKRLHC YASWRNSSGTIELVKKGC WLDDFCYDRQECVATEEN PQVYFCCCEGNFCNERFT HLPEAGGPEVTYEPPTAP T (서열 식별 번호: 88)	GGGGS VECP P (서열 식별 번호 : 79)	APPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVV HQDWLNGKEYKC KVSNGKGLPAPEIK TISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPMLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 80)	4%	1.0

[0136]

[0137] 표 4는 서열 목록에서 서열 식별 번호: 1 내지 99에 상응하는 서열과 동일하다.

표 4

[0138]

서열 식별 번호	설명
1	ActRIIB5 세포의 도메인, 폴리뉴클레오타이드
2	ActRIIB5 세포의 도메인, 폴리펩타이드
3	vActRIIB5 E28A 폴리뉴클레오타이드
4	vActRIIB5 E28A 폴리펩타이드
5	vActRIIB5 E28A 및 R40A 폴리뉴클레오타이드
6	vActRIIB5 E28A 및 R40A 폴리펩타이드
7	vActRIIB5 E28W 폴리뉴클레오타이드
8	vActRIIB5 E28W 폴리펩타이드

9	vActRIIB5 E28Y 폴리뉴클레오타이드
10	vActRIIB5 E28Y 폴리펩타이드
11	vActRIIB5 E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 폴리뉴클레오타이드
12	vActRIIB5 E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 폴리펩타이드
13	vActRIIB5 E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드
14	vActRIIB5 E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
15	vActRIIB5 R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드
16	vActRIIB5 R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
17	ActRIIB 세포외 도메인, 폴리뉴클레오타이드
18	ActRIIB 세포외 도메인, 폴리펩타이드
19	vActRIIB E28A 폴리뉴클레오타이드
20	vActRIIB E28A 폴리펩타이드
21	vActRIIB E28A 및 R40A 폴리뉴클레오타이드
22	vActRIIB E28A 및 R40A 폴리펩타이드
23	vActRIIB E28W 폴리뉴클레오타이드
24	vActRIIB E28W 폴리펩타이드
25	vActRIIB E28Y 폴리뉴클레오타이드
26	vActRIIB E28Y 폴리펩타이드
27	vActRIIB E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 폴리뉴클레오타이드
28	vActRIIB E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 폴리펩타이드
29	vActRIIB E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y 또는 W 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드
30	vActRIIB E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y 또는 W 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
31	vActRIIB R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드
32	vActRIIB R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
33	vActRIIB R64A, E28A 폴리뉴클레오타이드
34	vActRIIB R64A, E28A 폴리펩타이드
35	vActRIIB R64A, E28A 및 R40A 폴리뉴클레오타이드
36	vActRIIB R64A, E28A 및 R40A 폴리펩타이드
37	vActRIIB R64A, E28W 폴리뉴클레오타이드
38	vActRIIB R64A, E28W 폴리펩타이드
39	vActRIIB R64A, E28Y 폴리뉴클레오타이드
40	vActRIIB R64A, E28Y 폴리펩타이드
41	vActRIIB R64A, E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y 또는 W 폴리뉴클레오타이드
42	vActRIIB R64A, E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, Y 또는 W 폴리펩타이드
43	vActRIIB R64A, E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드

44	vActRIIB R64A, E28X 및 R40X 이때 X(28)는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 이때 X(40)는 A, G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
45	vActRIIB R64A, R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리뉴클레오타이드
46	vActRIIB R64A, R40X, 이때 X는 G, Q, M, H, K 또는 N 폴리펩타이드
47	서열 수납 번호 NP_001097(야생형 ActRIIB) 폴리펩타이드
48	서열 수납 번호 NM_002192(엑티빈 A) 폴리펩타이드
49	서열 수납 번호 AAB86694(미오스타틴) 폴리펩타이드
50	서열 수납 번호 O95390 (GDF-11) 폴리펩타이드
51	vActRIIB5 E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리뉴클레오타이드
52	vActRIIB5 E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리펩타이드
53	vActRIIB5 E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리뉴클레오타이드
54	vActRIIB5 E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리펩타이드
55	vActRIIB5 R64A, E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리뉴클레오타이드
56	vActRIIB5 R64A, E28X 및 R40X, 이때 X는 임의의 아미노산 폴리펩타이드
57	ActRIIB-IgG1Fc 성숙 폴리뉴클레오타이드
58	ActRIIB-IgG1Fc 성숙 폴리펩타이드
59	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) 성숙 폴리뉴클레오타이드
60	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) 성숙 폴리펩타이드
61	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) 성숙 폴리뉴클레오타이드
62	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) 성숙 폴리펩타이드
63	vActRIIB-IgG1Fc E28Y (E10Y) 성숙 폴리뉴클레오타이드
64	vActRIIB-IgG1Fc E28Y (E10Y) 성숙 폴리펩타이드
65	vActRIIB-IgG1Fc R40G (R22G) 성숙 폴리뉴클레오타이드
66	vActRIIB-IgG1Fc 성숙 R40G (R22G) 성숙 폴리펩타이드
67	vActRIIB-IgG1Fc 성숙 폴리뉴클레오타이드
68	vActRIIB-IgG1Fc 성숙 폴리펩타이드
69	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) 성숙 폴리뉴클레오타이드
70	vActRIIB-IgG1Fc E28A (E10A) 성숙 폴리펩타이드
71	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) 성숙 폴리뉴클레오타이드 E10W
72	vActRIIB-IgG1Fc E28W (E10W) 성숙 폴리펩타이드 E10W
73	도 1 및 2에 도시된 신호 서열
74	대체 신호 서열
75	링커
76	IgG1에 대한 완전 힌지 영역
77	IgG2에 대한 완전 힌지 영역
78	IgG4에 대한 완전 힌지 영역
79	힌지 링커
80	IgG2 Fc 폴리펩타이드
81	IgG2 Fc 뉴클레오타이드 축퇴
82	IgG1 Fc 폴리펩타이드
83	IgG1 Fc 폴리뉴클레오타이드
84	IgG4 Fc 폴리펩타이드
85	IgG4 Fc 폴리뉴클레오타이드-축퇴
86	ActRIIB 성숙 절단형 야생형 폴리펩타이드
87	vActRIIB (E4W) (E28W) 성숙 절단형 폴리펩타이드
88	vActRIIB (E4Y) (E28Y) 성숙 절단형 폴리펩타이드
89	ActRIIB-IgG2Fc 성숙 절단형 폴리펩타이드
90	ActRIIB-IgG2Fc 성숙 절단형 폴리뉴클레오타이드 축퇴
91	vActRIIB-IgG2Fc (E4W) E28W 성숙 절단형 폴리펩타이드
92	vActRIIB-IgG2Fc (E4W) E28W 성숙 절단형 폴리뉴클레오타이드
93	vActRIIB-IgG2Fc (E4Y) E28Y 성숙 절단형 폴리펩타이드
94	vActRIIB-IgG2Fc (E4Y) E28Y 성숙 절단형 폴리뉴클레오타이드
95	vActRIIB-IgG2Fc (E4A) E28A 성숙 절단형 폴리펩타이드
96	vActRIIB-IgG2Fc (E4A) E28A 성숙 절단형 폴리뉴클레오타이드 축퇴

97	vActRIIB-IgG2Fc (E4X) E28X, 이때 X는 A, F, Q, V, I, L, M, K, H, W 또는 Y 성숙 절단형 폴리펩타이드
98	도 1 - ActRIIB-IgG1 Fc
99	도 2 - ActRIIB5-IgG1 Fc

[0139] 실시예 3

[0140] vActRIIB를 사용한 생체내 치료

[0141] 모든 하기 동물 연구를 하기 기재된 절차에 따라 성숙 절단형 vActRIIB-IgG2 Fc (E28W) 폴리펩타이드(서열 식별 번호: 91)를 사용하여 수행하였다.

[0142] 인히빈- α 결핍 마우스에서 근육 소모의 치료

[0143] 인히빈- α 는 액티빈 A의 천연 억제제이다. 인히빈- α 가 결여된 마우스는 순환시에 상당히 상승된 액티빈 A 수준을 나타내며, 난소암, 고환암 및 부신암과 같은 종양의 자발성 형성과 관련된 치사 소모 증후군을 겪는다(문헌[Matzuk et al., PNAS 91(19): 8817-21 (1994), Cipriano et al. Endocrinology 121(7): 2319-27 (2000), Matzuk et al., Nature 360(6402): 313-9 (1992)]). 하기 실험을 위해, 인히빈- α 녹아웃 마우스(C57BL/6J)를 찰스 리버 래보라토리스(Charles River Laboratories)로부터 입수하였다. vActRIIB-IgG2 Fc E28W(서열 식별 번호: 91)(이 후, E28W, 또는 E28W 폴리펩타이드, 또는 가용성 수용체 E28W)의 체중 및 근육량에 대한 효과를 인히빈- α 녹아웃 마우스에서 시험하였다. 8주령 수컷 인히빈- α 녹아웃 마우스에 대한 14일 단일 주사 연구를 수행하였다. 8주령된 수컷 인히빈- α 녹아웃 마우스는 연령이 맞는 야생형 한배 새끼의 대조군 마우스와 비교하여 25% 초과로 체중이 손실되었다. 녹아웃 마우스 중 다섯 마리에게 E28W를 단일 피하 주사하였고(30 mg/kg), 다섯 마리 녹아웃 마우스에게는 0일째에 같은 부피의 PBS(비히클)를 피하 주사하였다. 기준선 대조군 으로서, 다섯 마리의 연령이 맞는 야생형 마우스에게 0일째에 비히클을 단일 피하 주사를 투여하였다. 0일, 7 일 및 14일째에 마우스의 체중을 재었다. 14일이 말기에, 모든 마우스를 희생시키고, 그들의 체지방 사체 무게 및 장단지 근육량을 부검을 통해 분석하였다. 14일 연구 기간에 걸쳐, 비히클-처리된 녹아웃 마우스의 평균 체 중은 0일째에 22.5 g으로부터 14일째에 21.4 g으로 대략 1.1 g 만큼 줄었다. 반면, E28W-처리된 녹아웃 마우스 의 평균 체중은 0일째에 22.1 g으로부터 14일째에 33.1 g으로 11 g 만큼 극적인 증가를 보였다. 최종 부검 분 석은 하기 나타낸 바와 같이 E28W 폴리펩타이드가 인히빈- α 녹아웃 마우스에서 체지방 사체 무게 및 장단지 근 육량을 실제로 두 배로 함을 나타내었다. E28W-처리된 녹아웃 마우스의 평균 체지방 사체 무게는 비히클-처리 된 녹아웃 마우스가 약 8.0 g이고 비히클-처리된 야생형 대조군 마우스가 약 12.1 g인 것과 비교하여 약 14.9 g 이었다. E28W-처리된 녹아웃 마우스의 평균 장단지 근육 무게(양 다리로부터)는 비히클-처리된 녹아웃 마우스 가 약 209 mg이고 비히클-처리된 야생형 대조군 마우스가 약 324 mg인 것과 비교하여 약 426 mg이었다. 이 결 과는 체중 손실 및 근육 소모의 질병 상태의 치료에 있어서 E28W 폴리펩타이드의 효능을 증명하며 이는 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

[0144]

	야생형 + 비히클	녹아웃 + 비히클	녹아웃 + E28W
체중	28.64 \pm 1.11	21.36 \pm 0.99*	33.10 \pm 1.56*#
체지방 사체(g)	12.07 \pm 0.36	8.00 \pm 0.29*	14.90 \pm 0.77*#
장단지 근육(g)	0.324 \pm 0.014	0.209 \pm 0.012*	0.426 \pm 0.024*#
*: P < 0.05 대 야생형 + 비히클; #: P < 0.05 대 녹아웃 + 비히클			

[0145] 고환 및 난소 종양의 형성 비율에 대한 E28W 폴리펩타이드의 투여 효과를 각각 수컷 및 암컷 인히빈- α KO(녹아웃) 마우스에게서 시험하였다. 이 연구에서, 8주령의 수컷(n = 5) 및 9주령의 암컷(n = 6)을 포함한 인히빈- α 녹아웃 마우스 11마리를 E28W의 단일 피하 주사(30 mg/kg)로 처리하면서, 연령이 맞는 수컷(n = 5) 및 암컷(n = 6)을 포함한 다른 인히빈- α 녹아웃 마우스 11마리에게 동일 부피의 PBS(비히클)를 단일 주사하였다. 또한, 연 령이 맞는 수컷(n = 5) 및 암컷(n = 6)을 포함한 야생형 한배 새끼의 대조군 마우스 11마리에게 비히클을 단일 주사로 투여하였다. 처리한 지 2주 후에, 마우스를 희생시키고 부검하여 외관상 확인될 수 있는 고환 및 난소 종양의 형성 비율을 검사하였다. 11마리의 비히클-처리된 녹아웃 마우스 중 10 마리에게서 확인될 수 있는 종

양이 발병된 것으로 관찰되었다. 구체적으로, 고환 및 난소 종양 형성이 검사받은 5마리 수컷 중 5마리 및 6마리 암컷 중 5마리에게서 각각 발견되었다. 이러한 종양의 크기는 야생형 대조군 마우스의 상응하는 정상 고환 또는 난소보다 2 내지 3배 더 큰 것으로 발견되었다. 이는 도 3에 도시되어 있다. E28W-처리된 인히빈- α 넉아웃 마우스의 단지 10%(11마리 중 1마리)만이 육안상 종양 형성을 보였다. 구체적으로, 암컷 중 6마리의 E28W-처리된 넉아웃 마우스 중 1마리에게서 확인될 수 있는 난소 종양이 발병되었지만, 6마리의 비처리된 암컷 넉아웃 마우스 중 5마리는 연령이 맞는 야생형 대조군과 비교하여 난소의 크기 및 전체 형태의 변화가 거의 없거나 전혀 없었다. 5마리의 E28W-처리된 수컷 넉아웃 마우스 중 5마리는 연령이 맞는 야생형 대조군과 비교하여 고환의 크기 또는 전체 형태의 변화가 거의 없거나 전혀 없으면서 육안상 종양이 나타나지 않았다. 이러한 결과는 E28W 투여가 인히빈- α KO 마우스에게서 고환 및 난소 종양의 형성을 감소시키는데 효과적임을 증명하여, 암 치료시 가용성 수용체 치료에 대한 임상적인 유용성을 시사한다.

[0146] 식욕부진 치료에서 E28W 폴리펩타이드의 효능을 수컷 인히빈- α 넉아웃 마우스에 대해 검사하였다. 이 연구에서, 인히빈- α 넉아웃 마우스($n = 5$)의 사료 소비는 연령이 맞는 야생형 마우스($n = 10$)의 사료 소비와 비교하여 상당히 감소하였다. E28W 처리된 인히빈- α 넉아웃 마우스의 사료 섭취는 검사받은 3주 동안 상당히 증가된 것으로 관찰되었다. E28W-처리된 넉아웃 마우스의 평균 주당 사료 섭취는 연령이 맞는 야생형 대조군 마우스의 평균 주당 사료 섭취보다 약간 더 높은 수준으로 증가되었고, 비히클로 처리된 넉아웃 마우스의 평균 주당 사료 섭취보다 약 50% 더 컸다. 따라서, 상기 데이터는 E28W 처리가 인히빈- α 넉아웃 마우스의 식욕부진을 개선시키는데 매우 효과적임을 보여준다.

[0147] E28W 처리의 생존에 대한 효과를 수컷 및 암컷 인히빈- α 넉아웃 마우스에 대해 각각 검사하였다. 수컷의 경우, 대략 50일령의 25마리의 인히빈- α 넉아웃 마우스에게 E28W 폴리펩타이드(10 mg/kg/주, 피하)를 투여하면서, 26마리의 연령이 맞는 인히빈- α 넉아웃 마우스에게 비히클(PBS)을 주었다. 19마리의 연령이 맞는 야생형 수컷 마우스에게 비히클을 주고, 기준선 대조군으로서 사용하였다. 비히클-처리된 넉아웃 마우스가 연구 15일째에 죽기 시작하였다(대략 65일령). 실험 34일까지(대략 84일령), 비히클-처리된 넉아웃 마우스의 50%가 죽었으며, 78일까지(대략 128일령), 이들 중 100%가 죽었다. 반면, E28W 폴리펩타이드로 처리된 25마리의 넉아웃 마우스 또는 비히클로 처리된 19마리의 야생형 대조군 마우스는 연구 78일 전에(대략 128일령) 어느 것도 죽지 않았다. E28W-처리된 넉아웃 마우스의 경우, 연구 78일째(대략 128일령) 25마리 중 1마리가 죽었고, 100일(대략 150일령)을 넘어서는 25마리 중 24마리가 생존하였다. 비히클-처리된 야생형 마우스는 100일의 시험 기간 동안 전혀 죽지 않았다. 유사한 생존 결과가 암컷 인히빈- α 넉아웃 마우스에게서 얻어졌다. 대략 50일령의 암컷 인히빈- α 넉아웃 마우스 22마리를 E28W(10 mg/kg/주, 피하)로 처리하면서, 같은 연령의 암컷 인히빈- α 넉아웃 마우스 23마리를 PBS(비히클)로 처리하였다. 한편, 야생형 암컷 대조군 마우스 17마리를 비히클로 처리하였다. 비히클-처리된 암컷 넉아웃 마우스는 연구 40일째(대략 90일령)에 죽기 시작했다. 실험 58일까지(대략 108일령), 비히클-처리된 암컷 넉아웃 마우스의 50%가 죽었고, 실험 86일까지(대략 136일령) 이들 중 100%가 죽었다. 반면, E28W-처리된 암컷 넉아웃 마우스의 약 5%(22마리 중 1마리)만이 죽었고, 연구 120일(대략 170일령)을 넘어서는 약 90%(22마리 중 2마리)가 생존하였다. 비히클-처리된 야생형 마우스는 120일의 연구 기간 동안 전혀 죽지 않았다. 따라서, 상기 데이터는 E28W 폴리펩타이드 치료가 수컷 및 암컷 인히빈- α 넉아웃 마우스 둘 다의 생존을 극적으로 연장시키는데 효과적임을 증명한다. 수컷 및 암컷 넉아웃 마우스 둘 다에 대한 생존 곡선의 도시적인 플롯이 도 4에 제공되어 있다.

[0148] 결장-26 종양 함유 마우스의 근육 소모 치료

[0149] 결장-26 종양 함유 마우스는 암 약액질 연구를 위해 널리 사용되는 임상전 동물 모델이다(문헌[Fujita et al., Int J Cancer 68(5): 637-43 (1996), Kwak et al., Cancer Research 64(22): 8193-8 (2004)]). E28W 폴리펩타이드의 체중 변화, 근육량 및 생존률에 대한 효과를 종양-함유 마우스에 대해 연구하였다. 결장-26(C-26) 종양 세포를 마우스 한 마리당 0.5×10^6 세포로 40마리의 10주령 수컷 CDF1 마우스에게 피하 삽입하였다. 종양 삽입을 0일째에 수행하였다. 종양 삽입 후 5일째에 시작하여, 20마리의 C-26 마우스를 10 mg/kg vActRIIB IgG2 Fc E28W(서열 식별 번호: 91)의 피하 주사로 주마다 처리하였고, 20마리의 C-26 마우스를 비히클(PBS)로 처리하였다. 동시에 10마리의 연령 및 체중이 맞는 정상 마우스를 오직 비히클(PBS)로만 처리하였다. 체중 및 사료 섭취를 주마다 3회 측정하였다. 종양-함유 마우스를 생존률에 대해 매일 2회 검사하였다. PC 컴퓨터에 연결된 캘리퍼스(Ultra-Cal IV IP65 전자 캘리퍼스, 미국 메사추세츠주 보스턴 소재의 프레드 V 파울러 컴파니(Fred V Fowler Co.))를 사용하여 종양 크기를 측정하고, 값을 마이크로소프트 엑셀 데이터 파일의 워크시트로 자동적으로 기록하였다. 도 5에 나타난 바와 같이, 종양 삽입 2주 후에, C-26 종양 함유 마우스는 종종 약액질을 발병하였고, 그의 체중이 극적으로 손실되었다. E28W 처리는 종양-함유 마우스의 체중 손실을 효과적으로 완화시켰

다. E28W로 처리된 종양-함유 마우스의 평균 체중은 비히클로 처리된 종양-함유 마우스의 평균 체중보다 상당히 더 높았다($p < 0.001$, 종양-접종 후 7일부터 33일까지, 언페어드 T 시험(Unpaired T test), 미국 캘리포니아주 산디에고 소재의 그래프 패드 소프트웨어 인코포레이티드(Graph pad Software Inc.)).

[0150] 비히클 처리된 그룹과 E28W 처리된 폴리펩타이드 간의 종양 크기 차이는 없었으며, 이는 상기 처리가 C-26 종양 성장에 대해 전혀 영향을 주지 않음을 보여준다. 최종 부검 분석은 E28W-처리된 C-26 종양-함유 마우스의 평균 제지방 사체량 및 장딴지 근육량이 비히클로 처리된 종양-함유 마우스의 것보다 상당히 더 높음을 보여주었다(제지방 사체 및 장딴지 근육 둘 다에 있어서 $p < 0.001$). E28W의 C-26 종양-함유 마우스의 생존에 대한 효과가 도 6에 나타나 있다. 비히클 처리된 마우스는 종양 삽입 후 약 14일째에 죽기 시작했다. 종양 삽입 후 35일째에, 모든 20마리의 비히클 처리된 C-26 종양-함유 마우스가 죽었지만, E28W로 처리된 20마리의 C-26 종양-함유 마우스 중 17마리는 여전히 생존하였다. 따라서, E28W 처리는 C-26 종양-함유 마우스의 생존을 상당히 연장시킨다($p < 0.0001$, 카이-제곱(chi-square) 시험). 따라서, E28W 폴리펩타이드는 체중 및 근육량 유지에 있어 효과적일뿐만 아니라 C-26 종양-함유 마우스의 생존 연장에 있어 효과적이다.

[0151] 뒷다리 부유 마우스의 치료

[0152] 무용성 상태의 근육량에 대한 vActRIIB-IgG2 Fc E28W(서열 식별 번호: 91)의 효과를 검사하기 위해 뒷다리 부유 마우스 모델을 사용하였다. 뒷다리 부유 절차는 칼슨(Carlson CJ) 등에 의해 이미 보고된 것과 본질적으로 동일하다(문헌[Carlson CJ, Booth FW and Gordon SE: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 277: R601-RR606, 1999]). 9주령 암컷 C57BL/6 마우스를 연구를 위해 사용하였다. 총 60마리의 마우스를 다음과 같이 3개의 그룹으로 나누었다: 1. 비히클(PBS)로 처리된 비-부유된 기준선 대조군(20마리), 2. 비히클로 처리된 뒷다리 부유 그룹(20마리), 및 3. vActRIIB-IgG2 Fc, E28W로 처리된 뒷다리 부유 마우스 그룹(20마리). 구체적으로, 뒷다리 부유 시작시에, 상기 기재된 그룹 각각에게 30 mg/kg의 vActRIIB-IgG2 Fc E28W 또는 비히클을 단일 피하 주사하였다. 주마다 경방향으로 2 내지 3회 체중 변화를 측정하였다. 각 그룹으로부터 5마리 마우스를 다음과 같은 4가지 상이한 시기에 희생시켰다: 1일, 3일, 7일 및 14일. 장딴지 근육량을 부검을 통해 측정하였다.

[0153] 하기 표 6에 나타난 바와 같이, 뒷다리 부유는 체중을 10% 이하로 상당히 손실시켰다. 뒷다리 부유된 마우스를 vActRIIB-IgG2 Fc E28W로 처리하는 것은 ANOVA 측정에 의해 분석한 바와 같이 비히클 처리된 뒷다리 부유 그룹 또는 비-부유된 기준선 대조군 그룹 중 어느 하나보다 더 높은 수준으로 상당한 체중 증가를 유도하였다. 2주의 연구 기간 동안, vActRIIB-IgG2 Fc E28W(서열 식별 번호: 91) 처리 그룹의 평균 체중 증가는 각각 비히클-처리된 부유 그룹에서 0.2% 강하되고 비-부유된 기준선 대조군에서 4.8% 체중 증가된 것과 비교하여 12.6%이었다. 시간-경과 부검 결과는 뒷다리 근육량이 체중과 동시에 변함을 보여주었다. vActRIIB-IgG2 Fc (E28W)에 의한 부유된 마우스의 처리는 근육 손실을 완전히 완화시켰다. 따라서, 이 실험의 결과는 E28W가 무용성과 관련된 근위축증의 치료에 효과적임을 입증한다.

표 6

그룹/일(체중 변화(%))	3일(%)	7일(%)	14일(%)
비부유 + PBS	2.4%	2.9%	4.8%
부유 + 비히클	-10.0%	-3.0%	-0.2%
부유 + E28W, 30 mg/ml	-9.7%	2.1%	12.6%

[0155] OVX 마우스의 처리

[0156] 난소 제거 암컷 C57B16 마우스(OVX)를 암컷 생식샘저하증 및 골다공증에 대한 모델로 간주하였다. 24마리의 암컷 C57B16 마우스를 3개월령때에 난소절개하고 3개월 동안 회복시켰다. 6개월령때에, 24마리의 OVX 마우스 및 24마리의 연령이 맞는 겔보기 수술된 대조군 C57B16 마우스를 3개월 처리 기간에 걸쳐 골 질량(PIXImus-GE 루나르 코포레이션(GE LUNAR Corporation)) 및 NMR에 의해 체중, 근육 및 지방량의 종방향 변화에 대해 측정하였다. 상기 기간의 끝 무렵에, 동물을 희생시키고 최종 부검 동안 골 조직을 수확하고 팩시트론(Faxitron) X-선 및 마이크로CT(팩시트론 X-레이 코포레이션(Faxitron X-ray Corporation) 및 GE 메디칼 시스템(GE Medical system)) 분석으로 처리하였다. 이는 E28W 변이체 수용체(서열 식별 번호: 91)가 체중 증가, 구체적으로 제지방 골격근량 및 골 질량에 효과적이며, 마우스의 지방 함량을 비-난소 제거된 마우스에서 보여지는 수준으로 감소시킴을 증명하였다. 구체적으로, 12주의 기간에 걸쳐, 제지방 근육량은 E28W로 처리된 겔보기 수술된 마우스의 경우

20 g으로부터 27.5g으로 증가하고, OVX + 비히클 또는 절보기 +비히클의 경우 제지방 근육량(OVX + 비히클의 경우 약 19 g이고 야생형 + 비히클의 경우 약 20 g임)이 거의 증가하지 않은 것과 비교하여, E28W로 처리된 OVX 마우스의 경우 20 g으로부터 27.0 g으로 증가하였다. 동일한 연구에서, E28W로 처리된 OVX 마우스는 12주 연구의 말까지 절보기 수술된 동물과 비교하여 동물 한 마리당 평균 8 g으로부터 동물 한 마리당 평균 약 4 g으로 감소된 지방량을 보여주었다. 반면, 비히클로 처리된 OVX 마우스는 연구 동안 어느 시점에서도 지방량이 손실되지 않았다. 마지막으로, 골 질량은 비히클 처리된 OVX 마우스와 비교하여 E28W로 처리된 OVX 마우스에서 증가하였다. 최종 부검 동안 수확된 해부된 뼈의 대퇴부/경골 BMC(골 무기질 함량) 분석을 pQCT 분석(말단골 정량적 전산화 단층촬영)에 의해 측정하였다. E28W로 처리된 OVX 마우스는 12주 연구의 말기에 BMC가 약 0.045 g/cm에서 약 0.055 g/cm로 증가하였으며, 이는 절보기 수술된 비히클 처리된 동물의 최종 BMC와 유사하다. 비히클 처리된 OVX 마우스는 12주 연구의 말기에 0.045 g/cm의 거의 동일한 BMC를 보였다. E28W 처리된 야생형 마우스는 12주 연구의 말기에 BMC가 약 0.054 g/cm로부터 약 0.065 g/cm로 증가됨을 보였다. 이러한 연구는 노화시에 무름, 골다공증 및 비만의 잠재적 치료로서 E28W 폴리펩타이드의 효능을 증명한다.

[0157]

본 발명은 본원에 기재된 특정 실시양태에 의해 그 범위가 제한되지 않고, 이는 본 발명의 개별 양태의 유일한 설명으로서 간주되며, 기능적으로 동일한 방법 및 성분이 본 발명의 범위에 속한다. 실제로, 본원에 나타나고 기재된 것 외에도 본 발명의 다양한 변형이 상기 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련자에게 자명해질 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구범위내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1

MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNANWELER
TNQSGLERCEGEQDKRLHCYASW(A/R)NSSGTIELVKKG
CWLDDFNICYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHL
PEAGGPEVTYEPPTAPTGGGGSVDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

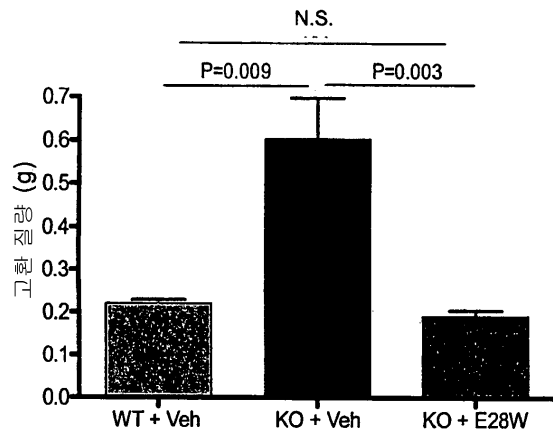
(서열 식별 번호: 98)

도면2

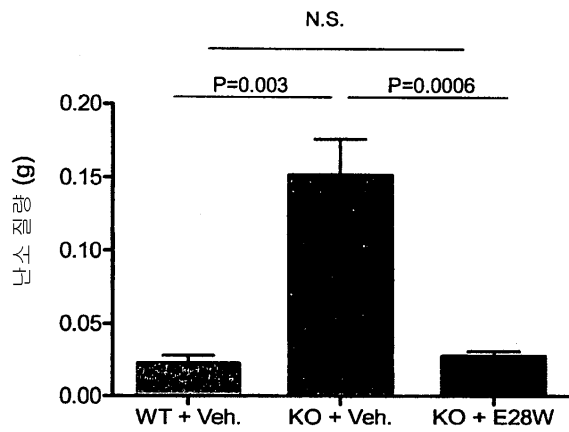
MTAPWVALALLWGSLWPGSGRGEAETRECIYYNANWELER
TNGSGLERCEGEQDKRLHCYASW(A/R)NSSGTIELVKKG
CWLDDFNICYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHL
PEAGGPEGPWASTTIPSGGPEATAAAGDQGS GALWLCLEGP
AHEGGGGSVDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYLTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(서열 식별 번호: 99)

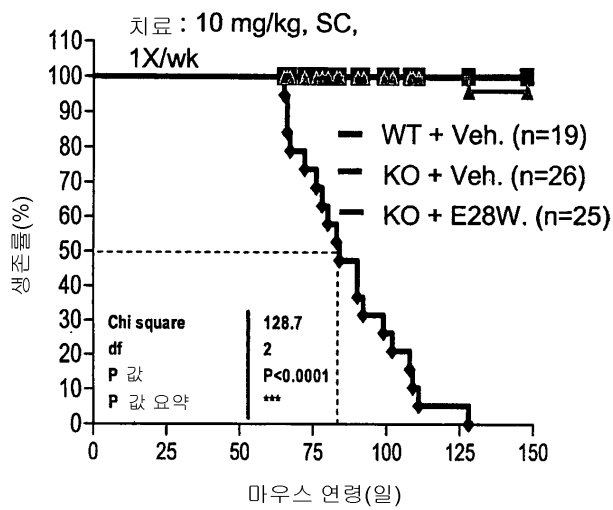
도면3a



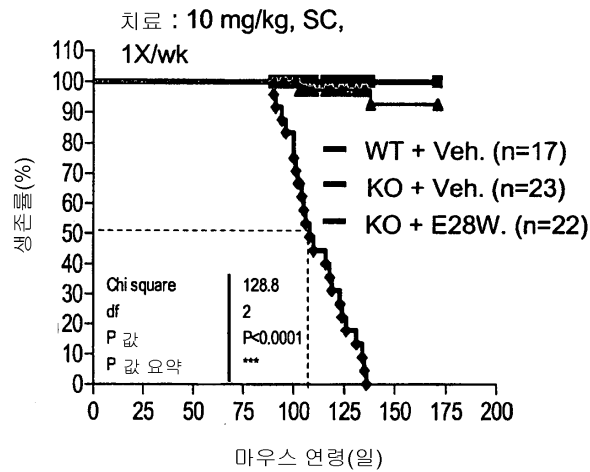
도면3b



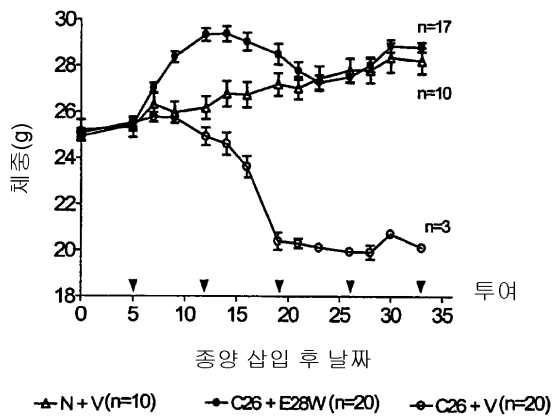
도면4a



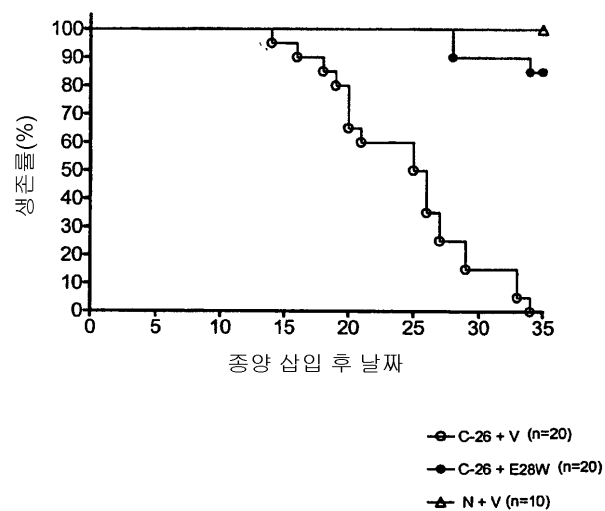
도면4b



도면5



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Amgen Inc.

<120> VARIANT ACTIVIN RECEPTOR POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

<130> A-1219-WO-PCT

<140> PCT/US2008/003119

<141> 2008-03-06

<150> US 60/905,459

<151> 2007-03-06

<150> US 61/065,474

<151> 2008-02-11

<160> 99

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 1

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc cgc gaa gga ccc tgg gcc tcc 384

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 2

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

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

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
 115 120 125
 Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
 130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
 145 150 155 160

<210> 3

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<220>

<221> variation

<222> 84

<223> n = a, c, t, or g

<400> 3

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1	5	10	15	
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac				96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr				
	20	25	30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc				144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg				
	35	40	45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc				192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg				
	50	55	60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat				240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp				
65	70	75	80	
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac				288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn				
	85	90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc				336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg				
	100	105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc				384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser				
	115	120	125	
acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat				432
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp				

130

135

140

caa ggc tgc ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 4

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 5

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<220>

<221> variation

<222> 84

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> variation

<222> 120

<223> n = a, c, t, or g

<400> 5

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag gcn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 6
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 7

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 7

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc gcc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
130 135 140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480
Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
145 150 155 160

<210> 8

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 9

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 9

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130

135

140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145

150

155

160

<210> 10

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100

105

110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115

120

125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130

135

140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 11

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 11

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65	70	75	80			
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac				288		
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn						
85				90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc				336		
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg						
100				105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc				384		
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser						
115				120	125	
acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat				432		
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp						
130				135	140	
caa ggc tgc ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa				480		
Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu						
145				150	155	160
<210> 12						
<211> 160						
<212> PRT						
<213> Homo sapiens						
<220>						
<221> VARIANT						
<222> 28						
<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR						
Met OR Lys OR His OR Trp OR Tyr						
<400> 12						
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys						

1 5 10 15
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr

20 25 30
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg

50 55 60
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp

65 70 75 80
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85 90 95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125
Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140
Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 13

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 13

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115

120

125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130

135

140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145

150

155

160

<210> 14

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR

Met OR Lys OR His OR Trp OR Tyr

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Ala OR Gly OR Gln OR Met OR His OR Lys OR

Asn

<400> 14

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 15

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 15

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc gcc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115 120 125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 16

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Gly OR Gln OR Met OR His OR Lys OR Asn

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 17

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 18

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 19

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 84

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 19

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 20

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100

105

110

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

115

120

125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 21

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 84

<223> n = a, c, t, or g

<

220>

<221> variation

<222> 120

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 21

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1

5

10

15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96

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

20

25

30

aac gcc aac tgg gag ctg gag gcn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
 Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
 Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
 Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
 Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
 Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130

<210> 22

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 23

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 23

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac 96

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

20	25	30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc			144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg			
35	40	45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc			192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg			
50	55	60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat			240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp			
65	70	75	80
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac			288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn			
85	90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc			336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg			
100	105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca			384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro			
115	120	125	
ccc ccg aca gcc ccc acc			402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr			
130			
<			
210> 24			
<211> 134			

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 25

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 25

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac 96

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 26

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 27

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 27

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130

<210> 28

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR

Met OR Lys OR His OR Trp OR Tyr

<400> 28

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
 50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 29

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 29

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 30

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR

Met OR Lys OR His OR Tyr OR Trp

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Ala OR Gly OR Gln OR Met OR His OR Lys OR
Asn

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 31

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 31

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc

402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<

210> 32

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Gly OR Gln OR Met OR His OR Lys OR Asn

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 33

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 84

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> variation

<222> 192

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 33

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 34

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro

115 120 125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130
<210> 35
<211> 402
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (1)...(402)
<220>
<221> variation
<222> 84
<223> n = a, c, t, or g
<400> 35

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48
Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

gcc gcc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac 96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag gcn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Ala Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 36

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10 15

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

<210> 37

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<220>

<221> variation

<222> 192

<223> n = a, c, t, or g

<400> 37

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 38

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 39

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 39

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1	5	10	15	
gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac				96
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr				
	20	25	30	
aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc				144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg				
	35	40	45	
tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg				192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala				
	50	55	60	
aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat				240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp				
	65	70	75	80
gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac				288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn				
	85	90	95	
ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc				336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg				
	100	105	110	
ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca				384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro				
	115	120	125	
ccc ccg aca gcc ccc acc				402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr				

130

<210> 40

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 41

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 41

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

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

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
 Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130

<210> 42
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> VARIANT

<222> 28
 <223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR
 Met OR Lys OR His OR Tyr OR Trp

<400> 42
 Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15
 Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
 20 25 30
 Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
 35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
 50 55 60
 Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
 65 70 75 80
 Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
 85 90 95
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 43

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (82)...(84)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 43

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Ala
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 44
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANT
<222> 28
<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR
Met OR Lys OR His OR Trp OR Tyr
<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Ala OR Gly OR Gln OR Met OR His OR Lys OR

Asn

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 45

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (118)...(120)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 45

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcn 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 46

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = Gly OR Glu OR Met OR His OR Lys OR Asn

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 47

<211> 512

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

1 5 10 15
Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr

20 25 30
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg

50 55 60
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp

65 70 75 80
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn

85 90 95
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro

115 120 125
Pro Pro Thr Ala Pro Thr Leu Leu Thr Val Leu Ala Tyr Ser Leu Leu

130 135 140
Pro Ile Gly Gly Leu Ser Leu Ile Val Leu Leu Ala Phe Trp Met Tyr

145 150 155 160
Arg His Arg Lys Pro Pro Tyr Gly His Val Asp Ile His Glu Asp Pro

165 170 175
Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Val Gly Leu Lys Pro Leu Gln Leu

180 185 190

Leu Glu Ile Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys Ala Gln

195 200 205

Leu Met Asn Asp Phe Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Leu Gln Asp Lys

210 215 220

Gln Ser Trp Gln Ser Glu Arg Glu Ile Phe Ser Thr Pro Gly Met Lys

225 230 235 240

His Glu Asn Leu Leu Gln Phe Ile Ala Ala Glu Lys Arg Gly Ser Asn

245 250 255

Leu Glu Val Glu Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Asp Lys Gly Ser

260 265 270

Leu Thr Asp Tyr Leu Lys Gly Asn Ile Ile Thr Trp Asn Glu Leu Cys

275 280 285

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

290 295 300

Val Pro Trp Cys Arg Gly Glu Gly His Lys Pro Ser Ile Ala His Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Ala Asp Phe Gly Leu Ala Val Arg Phe Glu Pro Gly Lys Pro Pro

340 345 350

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

355 360 365

Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg Ile

370 375 380

Asp Met Tyr Ala Met Gly Leu Val Leu Trp Glu Leu Val Ser Arg Cys

385 390 395 400

Lys Ala Ala Asp Gly Pro Val Asp Glu Tyr Met Leu Pro Phe Glu Glu

405 410 415

Glu Ile Gly Gln His Pro Ser Leu Glu Glu Leu Gln Glu Val Val Val

420 425 430

His Lys Lys Met Arg Pro Thr Ile Lys Asp His Trp Leu Lys His Pro

435 440 445
Gly Leu Ala Gln Leu Cys Val Thr Ile Glu Glu Cys Trp Asp His Asp

450 455 460
Ala Glu Ala Arg Leu Ser Ala Gly Cys Val Glu Glu Arg Val Ser Leu
465 470 475 480

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

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

<210> 48

<211> 426

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Pro Leu Leu Trp Leu Arg Gly Phe Leu Leu Ala Ser Cys Trp Ile
1 5 10 15

Ile Val Arg Ser Ser Pro Thr Pro Gly Ser Glu Gly His Ser Ala Ala
20 25 30

Pro Asp Cys Pro Ser Cys Ala Leu Ala Ala Leu Pro Lys Asp Val Pro
35 40 45

Asn Ser Gln Pro Glu Met Val Glu Ala Val Lys Lys His Ile Leu Asn
50 55 60

Met Leu His Leu Lys Lys Arg Pro Asp Val Thr Gln Pro Val Pro Lys
65 70 75 80

Ala Ala Leu Leu Asn Ala Ile Arg Lys Leu His Val Gly Lys Val Gly
85 90 95

Glu Asn Gly Tyr Val Glu Ile Glu Asp Asp Ile Gly Arg Arg Ala Glu
100 105 110

Met Asn Glu Leu Met Glu Gln Thr Ser Glu Ile Ile Thr Phe Ala Glu
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Arg Lys Thr Leu His Phe Glu Ile Ser Lys Glu Gly

130 135 140
 Ser Asp Leu Ser Val Val Glu Arg Ala Glu Val Trp Leu Phe Leu Lys
 145 150 155 160
 Val Pro Lys Ala Asn Arg Thr Arg Thr Lys Val Thr Ile Arg Leu Phe
 165 170 175
 Gln Gln Gln Lys His Pro Gln Gly Ser Leu Asp Thr Gly Glu Glu Ala
 180 185 190

 Glu Glu Val Gly Leu Lys Gly Glu Arg Ser Glu Leu Leu Leu Ser Glu
 195 200 205
 Lys Val Val Asp Ala Arg Lys Ser Thr Trp His Val Phe Pro Val Ser
 210 215 220
 Ser Ser Ile Gln Arg Leu Leu Asp Gln Gly Lys Ser Ser Leu Asp Val
 225 230 235 240
 Arg Ile Ala Cys Glu Gln Cys Gln Glu Ser Gly Ala Ser Leu Val Leu
 245 250 255

 Leu Gly Lys Lys Lys Lys Lys Glu Glu Glu Gly Glu Gly Lys Lys Lys
 260 265 270
 Gly Gly Gly Glu Gly Gly Ala Gly Ala Asp Glu Glu Lys Glu Gln Ser
 275 280 285
 His Arg Pro Phe Leu Met Leu Gln Ala Arg Gln Ser Glu Asp His Pro
 290 295 300
 His Arg Arg Arg Arg Arg Gly Leu Glu Cys Asp Gly Lys Val Asn Ile
 305 310 315 320

 Cys Cys Lys Lys Gln Phe Phe Val Ser Phe Lys Asp Ile Gly Trp Asn
 325 330 335
 Asp Trp Ile Ile Ala Pro Ser Gly Tyr His Ala Asn Tyr Cys Glu Gly
 340 345 350
 Glu Cys Pro Ser His Ile Ala Gly Thr Ser Gly Ser Ser Leu Ser Phe
 355 360 365
 His Ser Thr Val Ile Asn His Tyr Arg Met Arg Gly His Ser Pro Phe
 370 375 380

Ala Asn Leu Lys Ser Cys Cys Val Pro Thr Lys Leu Arg Pro Met Ser
 385 390 395 400
 Met Leu Tyr Tyr Asp Asp Gly Gln Asn Ile Ile Lys Lys Asp Ile Gln
 405 410 415
 Asn Met Ile Val Glu Glu Cys Gly Cys Ser
 420 425
 <210> 49
 <211> 375
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 49
 Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
 1 5 10 15
 Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
 20 25 30
 Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
 35 40 45
 Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
 50 55 60
 Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu
 65 70 75 80
 Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
 85 90 95
 Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
 100 105 110
 Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
 115 120 125
 Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
 130 135 140
 Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
 145 150 155 160
 Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu

165 170 175
 Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
 180 185 190
 Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
 195 200 205

 Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
 210 215 220
 Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
 225 230 235 240
 Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
 245 250 255
 Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg Asp Phe Gly Leu Asp Cys
 260 265 270

 Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val
 275 280 285
 Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr
 290 295 300
 Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu Phe Val Phe Leu Gln Lys
 305 310 315 320
 Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala
 325 330 335

 Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr
 340 345 350
 Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val
 355 360 365
 Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
 370 375

 <210> 50
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <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 Ile 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 Gly 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 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 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 Lys

210 215

<210> 51

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1)...(480)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(480)

<400> 51

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192

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

50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100

105

110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc 384

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser

115

120

125

acc acc atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat 432

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130

135

140

caa ggc tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa 480

Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145

150

155

160

<210> 52

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = any amino acid

<400> 52

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

1

5

10

15

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

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

85 90 95
 Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
 100 105 110
 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
 115 120 125
 Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp
 130 135 140
 Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu

145 150 155 160

<210> 53

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1)...(402)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 53

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tcg ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc ggc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

Ala Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Xaa Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc ggc ctg gag cgc 144
Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc 192
Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg
50 55 60

aac agc tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat 240
Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288
Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336
Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384
Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
115 120 125

ccc ccg aca gcc ccc acc 402
Pro Pro Thr Ala Pro Thr
130

<210> 54

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221>

VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = any amino acid

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 55

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1)...(402)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(402)

<400> 55

atg acg gcg ccc tgg gtg gcc ctc gcc ctc ctc tgg gga tgc ctg tgc 48

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

1 5 10 15

gcc gcc tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg nnn tgc atc tac tac 96

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

20 25 30

aac gcc aac tgg gag ctg gag nnn acc aac cag agc gcc ctg gag cgc 144

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

35 40 45

tgc gaa gcc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg gcg 192

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

50 55 60

aac agc tct gcc acc atc gag ctc gtg aag aag gcc tgc tgg cta gat 240

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

65 70 75 80

gac ttc aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac 288

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

85

90

95

ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc 336

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg

100

105

110

ttc act cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca 384

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

115

120

125

ccc ccg aca gcc ccc acc

402

Pro Pro Thr Ala Pro Thr

130

<210> 56

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 28

<223> Xaa = any amino acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 40

<223> Xaa = any amino acid

<400> 56

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Xaa Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg

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

 Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro
 115 120 125
 Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 130
 <210> 57
 <211> 1044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 57
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240

Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn	Pro	Gln	
65				70				75				80				
gtg	tac	ttc	tgc	tgc	tgt	gaa	ggc	aac	ttc	tgc	aac	gag	cgc	ttc	act	288
Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg	Phe	Thr	
85				90				95								
cat	ttg	cca	gag	gct	ggg	ggc	ccg	gaa	gtc	acg	tac	gag	cca	ccc	ccg	336
His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro	Pro	Pro	
100				105				100								
aca	gcc	ccc	act	gga	gga	gga	gga	tct	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	384
Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
115				120				125								
cgc	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	cgc	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	432
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
130				135				140								
ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	atc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	480
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Ile	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
145				150				155				160				
aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	528
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
165				170				175								
aac	tgg	tac	gtg	ggc	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	576
Asn	Trp	Tyr	Val	Gly	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
180				185				190								
cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	624
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
195				200				205								
gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	672
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
210				215				220								
tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	720
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
225				230				235				240				

aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 768

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

245 250 255

gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 816

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

260 265 270

ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 864

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

275 280 285

gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 912

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

290 295 300

ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 960

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

305 310 315 320

ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1008

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325 330 335

tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1044

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys *

340 345

<210> 58

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

 100 105 100
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

 245 250 255
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

290 295 300
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320

 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

 <210> 59
 <211> 1044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcg tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240

 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80
 gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336

His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
100 105 110

aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
115 120 125

ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

145 150 155 160

aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
165 170 175

aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc 720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 768

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

gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

260 265 270
 ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 864
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 912
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 290 295 300
 ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 960
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320
 ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1008
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335
 tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1044
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys *
 340 345
 <210> 60
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Ala Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr

85 90 95
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 245 250 255
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 290 295 300
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

345

<210> 61

<211> 1044

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc ctc tac tac aac gcc 48

Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Leu Tyr Tyr Asn Ala

1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

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

20

25

30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144

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

35

40

45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192

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

50

55

60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240

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

65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288

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

85

90

95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336

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

100

105

110

aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384

Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

115

120

125

ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140
ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160
aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
165 170 175
aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190
cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc att gag aaa acc atc tcc aaa gcc 720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240
aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 768
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
245 250 255
gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270
ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 864
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285
gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 912
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

290 295 300
 ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 960
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320
 ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1008
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325 330 335
 tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1044
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys *

340 345
 <210> 62
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62

Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Leu Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

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

100 105 110
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

130 135 140
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

 245 250 255
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 290 295 300
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320

 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 63

<211> 1044

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tac tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30
 ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80
 gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110
 aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
165 170 175
aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190
cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc 720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240
aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 768
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
245 250 255
gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270
ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 864
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285
gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 912
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300
ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 906
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
305 310 315 320
ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1008
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325 330 335
 tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1044
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys *

340 345
 <210> 64
 <211> 348
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64

Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

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

100 105 110
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 145 150 155 160
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

180 185 190
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 195 200 205
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 210 215 220
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

245 250 255
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 290 295 300
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 65

<211> 1044

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc 48

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

1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag ggc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

Asn Trp Glu Leu Glu Gly Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg ccc tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144
 Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu Pro Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45

tct ggc ccc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
 Ser Gly Pro Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240

Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg 336
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro
 100 105 110

aca gcc ccc act gga gga gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca 384
 Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 115 120 125

ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc 432
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 130 135 140

ccc cca aaa ccc aag gac atc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc 480
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

145 150 155 160

aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc 528
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 165 170 175

aac tgg tac gtg ggc ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg 576
 Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 180 185 190

cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc 624

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc 672
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220
tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc 720
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240
aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg 768

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
245 250 255
gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc 816
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
260 265 270
ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg 864
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc 912
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300
ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag 960
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
305 310 315 320
ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac 1008
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

325 330 335
tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1044
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys *
340 345
<210> 66
<211> 348
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Pro Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Trp Tyr Val Gly Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

180 185 190

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

245 250 255
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 260 265 270
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 275 280 285
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 290 295 300
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 325 330 335
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 340 345

<210> 67

<211> 1125

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1125)

<400> 67

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc 48
 Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
 1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96
 Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
 20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144

Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192
Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe

50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln

65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr

85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc acc acc 336

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

100 105 110

atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat caa ggc 384
Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly

115 120 125

tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa gga gga 432
Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly

130 135 140

gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa 480
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

145 150 155 160

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 528

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
165 170 175

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 576
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

180 185 190

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 624
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

195 200 205

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 672
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

210 215 220

agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg 720

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

225 230 235 240

ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca 768
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

245 250 255

gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa 816
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

260 265 270

cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac 864
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

275 280 285

cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc 912

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

290 295 300

gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc 960

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

305 310 315 320

acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag 1008

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

325 330 335

ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc 1056

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

340 345 350

tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc 1104

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

355 360 365

tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1125

Ser Leu Ser Pro Gly Lys *

370

<210> 68

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
 100 105 110
 Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
 115 120 125
 Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 145 150 155 160

 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 165 170 175
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 180 185 190
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 195 200 205
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 210 215 220

 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 225 230 235 240
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 245 250 255
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 260 265 270
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

275 280 285

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
290 295 300

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
305 310 315 320

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
325 330 335

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
340 345 350

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
355 360 365

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 69

<211> 1125

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1)...(1125)

<223> n = a, c, t, or g

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1125)

<400> 69

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg gcn tgc atc tac tac aac gcc 48

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

1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

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

20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144

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

35 40 45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192

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

50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240

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

65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288

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

85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc acc acc 336

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

100 105 110

atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat caa ggc 384

Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly

115 120 125

tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa gga gga 432

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

130 135 140

gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa 480

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

145 150 155 160

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 528

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

165 170 175

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 576

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

180 185 190

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 624

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

195 200 205

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 672

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

210 215 220

agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg 720

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

225 230 235 240

ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca 768

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

245 250 255

gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa 816

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

260 265 270

cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac 864

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

275 280 285

cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc 912

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

290 295 300

gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc 960

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

305 310 315 320

acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag 1008

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

325 330 335

ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc 1056

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

340 345 350

tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc 1104

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

355 360 365

tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1125

Ser Leu Ser Pro Gly Lys *

370

<210> 70

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10 15

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

 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
 100 105 110
 Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
 115 120 125
 Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
 130 135 140

 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 145 150 155 160
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 165 170 175
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 180 185 190
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 195 200 205

 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 210 215 220
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 225 230 235 240
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 245 250 255
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

260 265 270

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
275 280 285

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
290 295 300

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
305 310 315 320

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
325 330 335

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
340 345 350

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
355 360 365

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 71

<211> 1125

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1125)

<400> 71

tct ggg cgt ggg gag gct gag aca cgg tgg tgc atc tac tac aac gcc 48

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

1 5 10 15

aac tgg gag ctg gag cgc acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa 96

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

20 25 30

ggc gag cag gac aag cgg ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc 144

Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
35 40 45

tct ggc acc atc gag ctc gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc 192

Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
50 55 60

aac tgc tac gat agg cag gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag 240
Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
65 70 75 80

gtg tac ttc tgc tgc tgt gaa ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act 288
Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
85 90 95

cat ttg cca gag gct ggg ggc ccg gaa gga ccc tgg gcc tcc acc acc 336
His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
100 105 110

atc ccc tct ggt ggg cct gaa gcc act gca gct gct gga gat caa ggc 384
Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
115 120 125

tcg ggg gcg ctt tgg ctg tgt ctg gaa ggc cca gct cat gaa gga gga 432
Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
130 135 140

gga gga tct gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa 480
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
145 150 155 160

ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac 528

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
165 170 175

acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac 576

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
180 185 190

gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 624
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
195 200 205

gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac 672
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
210 215 220

agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg 720
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
225 230 235 240

ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca 768
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
245 250 255

gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa 816
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
260 265 270

cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac 864
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
275 280 285

cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc 912

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
290 295 300

gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc 960

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
305 310 315 320

acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag 1008
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
325 330 335

ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc 1056
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
340 345 350

tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc 1104
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
355 360 365

tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1125
Ser Leu Ser Pro Gly Lys *
370

<210> 72

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Trp Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu
20 25 30

Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser
 35 40 45
 Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe
 50 55 60
 Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln
 65 70 75 80

 Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr
 85 90 95
 His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser Thr Thr
 100 105 110
 Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly
 115 120 125
 Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu Gly Gly
 130 135 140

 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 145 150 155 160
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 165 170 175
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 180 185 190
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 195 200 205

 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 210 215 220
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 225 230 235 240
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 245 250 255
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 260 265 270

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

275 280 285
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 290 295 300
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 305 310 315 320
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 325 330 335

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 340 345 350
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 355 360 365

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370

<210> 73

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Trp
 1 5 10 15

Pro Gly

<210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Cys
 1 5 10 15

Ala Gly

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Glu Ser Lys Thr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 80

<

211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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 Lys

210 215

<210> 81

<211> 648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(648)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(648)

<223> n = a,c,t or g

<400> 81

gcn ccn ccn gtn gcn ggn ccn nnn gtn tty ytn tty ccn ccn aar ccn 48

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

aar gay acn ytn atg ath nnn nnn acn ccn gar gtn acn tgy gtn gtn 96

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

gtn gay gtn nnn cay gar gay ccn gar gtn car tty aay tgg tay gtn 144

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

gay ggn gtn gar gtn cay aay gcn aar acn aar ccn nnn gar gar car 192

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

tty aay nnn acn tty nnn gtn gtn nnn gtn ytn acn gtn gtn cay car 240

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln

65 70 75 80

gay tgg ytn aay ggn aar gar tay aar tgy aar gtn nnn aay aar ggn 288
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

 85 90 95

 ytn ccn gcn ccn ath gar aar acn ath nnn aar acn aar ggn car ccn 336
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 100 105 110

 nnn gar ccn car gtn tay acn ytn ccn ccn nnn nnn gar gar atg acn 384
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125

 aar aay car gtn nnn ytn acn tgy ytn gtn aar ggn tty tay ccn nnn 432

 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140

 gay ath gcn gtn gar tgg gar nnn aay ggn car ccn gar aay aay tay 480
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160

 aar acn acn ccn ccn atg ytn gay nnn gay ggn nnn tty tty ytn tay 528
 Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175

 nnn aar ytn acn gtn gay aar nnn nnn tgg car car ggn aay gtn tty 576
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 180 185 190

 nnn tgy nnn gtn atg cay gar gcn ytn cay aay cay tay acn car aar 624
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205

nnn ytn nnn ytn nnn ccn ggn aar

648

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 82

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 Ile 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 Gly 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 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 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 Lys

210 215

<210> 83

<211> 651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa ggacatcctc 60
atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 120
gaggtcaagt tcaactggta cgtgggcggc gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg 180

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 240
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 300
atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 360
ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 420
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 480
aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 540
gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 600
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaatg a 651

<210> 84

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln 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 Phe 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
Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
210 215
<210> 85
<211> 651
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (1)...(651)
<220>
<221> misc_feature

<222> (1)...(651)

<223> n = A,T,C or G

<400> 85

gcn ccn gar tty ytn ggn ggn ccn nnn gtn tty ytn tty ccn ccn aar 48

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

ccn aar gay acn ytn atg ath nnn nnn acn ccn gar gtn acn tgy gtn 96

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

gtn gtn gay gtn nnn car gar gay ccn gar gtn car tty aay tgg tay 144

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

gtn gay ggn gtn gar gtn cay aay gcn aar acn aar ccn nnn gar gar 192

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

car tty aay nnn acn tay nnn gtn gtn nnn gtn ytn acn gtn ytn cay 240

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

car gay tgg ytn aay ggn aar gar tay aar tgy aar gtn nnn aay aar 288

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

ggn ytn ccn nnn nnn ath gar aar acn ath nnn aar gcn aar ggn car 336

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

ccn nnn gar ccn car gtn tay acn ytn ccn ccn nnn car gar gar atg 384

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

acn aar aay car gtn nnn ytn acn tgy ytn gtn aar ggn tty tay ccn 432

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

nnn gay ath gcn gtn gar tgg gar nnn aay ggn car ccn gar aay aay 480
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

tay aar acn acn ccn ccn gtn ytn gay nnn gay ggn nnn tty tty ytn 528
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

tay nnn nnn ytn acn gtn gay aar nnn nnn tgg car gar ggn aay gtn 576
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190

tty nnn tgy nnn gtn atg cay gar gcn ytn cay aay cay tay acn car 624
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

aar nnn ytn nnn ytn nnn ytn ggn aar 651
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 86

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

50 55 60
 Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80
 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95
 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
 100 105 110

<210> 87

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80
 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95
 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

100 105 110

<210> 88

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 89

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys
 65 70 75 80

 Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly
 85 90 95
 Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 130 135 140

 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 145 150 155 160
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 165 170 175
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 180 185 190
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 195 200 205

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 210 215 220
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 225 230 235 240
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 245 250 255
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 260 265 270

 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 275 280 285
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 290 295 300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 305 310 315 320
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 325 330 335

Gly Lys

<210> 90

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1014)

<400> 90

gag aca cgg gag tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48

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

1 5 10 15

acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg 96

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag etc 144

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

35 40 45

gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag 192

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

50 55 60

gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt 240

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

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

195	200	205	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag 672			
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
210	215	220	
aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac 720			
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
225	230	235	240
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 768			
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	245	250	255
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 816			
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
	260	265	270
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg 864			
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met			
	275	280	285
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac 912			
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
	290	295	300
aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 960			
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	305	310	315
gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg 1008			
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			

325 330 335

ggt aaa 1014

Gly Lys

<210> 91

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

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

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
180 185 190
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
195 200 205
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
210 215 220
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
225 230 235 240
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
260 265 270
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
275 280 285
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335
Gly Lys

<210> 92

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1014)

<400> 92

gag aca cgg tgg tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48

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

1	5	10	15	
acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg				96
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg				
	20	25	30	
ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag ctc				144
Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu				
	35	40	45	
gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag				192
Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln				
	50	55	60	
gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt				240
Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys				
65	70	75	80	
gag ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act cat ttg cca gag gct ggg				288
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly				
	85	90	95	
ggc ccg gaa gtc acg tac gag cca ccc ccg aca gcc ccc acc gga gga				336
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly				
	100	105	110	
gga gga tct gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga				384
Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly				
	115	120	125	
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc				432
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				

130	135	140	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa	480		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
145	150	155	160
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat	528		
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	165	170	175
aat gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt	576		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
	180	185	190
gtg gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag	624		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	195	200	205
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag	672		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
210	215	220	
aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac	720		
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
225	230	235	240
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	768		
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	245	250	255
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg	816		
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			

260	265	270	
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg			864
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met			
275	280	285	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac			912
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
290	295	300	
aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat			960
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
305	310	315	320
gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg			1008
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
325	330	335	
ggt aaa			1014
Gly Lys			
<210> 93			
<211> 338			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 93			
Glu Thr Arg Tyr Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg			
1	5	10	15
Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg			
20	25	30	
Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu			
35	40	45	
Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln			

50	55	60
Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys		
65	70	75
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly		
	85	90
Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr Gly Gly		95
	100	105
Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		110
	115	120
		125
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	130	135
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		140
	145	150
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		155
	160	
	165	170
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg		175
	180	185
		190
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
	195	200
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu		205
	210	215
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		220
	225	230
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		235
	240	
	245	250
		255
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
	260	265
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met		270
	275	280
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		285
	290	295
		300

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335

Gly Lys

<210> 94

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1014)

<400> 94

gag aca cgg tac tgc atc tac tac aac gcc aac tgg gag ctg gag cgc 48

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

1 5 10 15

acc aac cag agc ggc ctg gag cgc tgc gaa ggc gag cag gac aag cgg 96

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

ctg cac tgc tac gcc tcc tgg cgc aac agc tct ggc acc atc gag etc 144

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

35 40 45

gtg aag aag ggc tgc tgg cta gat gac ttc aac tgc tac gat agg cag 192

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

50 55 60

gag tgt gtg gcc act gag gag aac ccc cag gtg tac ttc tgc tgc tgt 240

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

65	70	75	80	
gag ggc aac ttc tgc aac gag cgc ttc act cat ttg cca gag gct ggg				288
Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly				
	85	90	95	
gga gga tct gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga				384
Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly				
	115	120	125	
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc				432
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				
	130	135	140	
tcc cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa				480
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu				
145	150	155	160	
gac ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat				528
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				
	165	170	175	
aat gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt				576
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg				
	180	185	190	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag				624
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys				

195	200	205	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag 672			
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
210	215	220	
aaa acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac 720			
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
225	230	235	240
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg 768			
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	245	250	255
acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 816			
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
	260	265	270
gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg 864			
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met			
275	280	285	
ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac 912			
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
290	295	300	
aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 960			
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
305	310	315	320
gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg 1008			
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			

325 330 335

ggt aaa 1014

Gly Lys

<210> 95

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

180 185 190
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 195 200 205
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

 210 215 220
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 225 230 235 240
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 245 250 255
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 260 265 270
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

 275 280 285
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 290 295 300
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 305 310 315 320
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 325 330 335
 Gly Lys

<210> 96

<211> 1014

<212>

> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1014)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(1014)

<223> n = a,t,c or g

<400> 96

gar acn nnn gcn tgy ath tay tay aay gcn aay tgg gar ytn gar nnn 48

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

1 5 10 15

acn aay car nnn ggn ytn gar nnn tgy gar ggn gar car gay aar nnn 96

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

ytn cay tgy tay gcn nnn tgg nnn aay nnn nnn ggn acn ath gar ytn 144

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

35 40 45

gtn aar aar ggn tgy tgg ytn gay gay tty aay tgy tay gay nnn car 192

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

50 55 60

gar tgy gtn gcn acn gar gar aay ccn car gtn tay tty tgy tgy tgy 240

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

65 70 75 80

gar ggn aay tty tgy aay gar nnn tty acn cay ytn ccn gar gcn ggn 288

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

85 90 95

ggn ccn gar gtn acn tay gar ccn ccn ccn acn gcn ccn acn ggn ggn 336

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

100 105 110

ggn ggn nnn gtn gar tgy ccn ccn tgy ccn gcn ccn ccn gtn gcn ggn 384

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115 120 125

ccn nnn gtn tty ytn tty ccn ccn aar ccn aar gay acn ytn atg ath 432

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

130

135

140

nnn nnn acn ccn gar gtn acn tgy gtn gtn gtn gay gtn nnn cay gar 480

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

145

150

155

160

gay ccn gar gtn car tty aay tgg tay gtn gay ggn gtn gar gtn cay 528

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

165

170

175

aay gcn aar acn aar ccn nnn gar gar car tty aay nnn acn tty nnn 576

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

180

185

190

gtn gtn nnn gtn ytn acn gtn gtn cay car gay tgg ytn aay ggn aar 624

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

195

200

205

gar tay aar tgy aar gtn nnn aay aar ggn ytn ccn gcn ccn ath gar 672

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

210

215

220

aar acn ath nnn aar acn aar ggn car ccn nnn gar ccn car gtn tay 720

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

225

230

235

240

acn ytn ccn ccn nnn nnn gar gar atg acn aar aay car gtn nnn ytn 768

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

245

250

255

acn tgy ytn gtn aar ggn tty tay ccn nnn gay ath gcn gtn gar tgg 816

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

260

265

270

gar nnn aay ggn car ccn gar aay aay tay aar acn acn ccn ccn atg 864

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

275

280

285

ytn gay nnn gay ggn nnn tty tty ytn tay nnn aar ytn acn gtn gay 912

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

290

295

300

aar nnn nnn tgg car car ggn aay gtn tty nnn tgy nnn gtn atg cay 960

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

305

310

315

320

gar gcn ytn cay aay cay tay acn car aar nnn ytn nnn ytn nnn ccn 1008

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

325

330

335

ggn aar

1014

Gly Lys

<210> 97

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = Ala OR Phe OR Gln OR Val OR Ile OR Leu OR

Met OR Lys OR His OR Trp OR Tyr

<400> 97

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

1 5 10 15

Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

165 170 175

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

180 185 190

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

195 200 205

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

210 215 220

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

225 230 235 240

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
245 250 255
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
260 265 270
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
275 280 285
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
290 295 300
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
305 310 315 320
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325 330 335
Gly Lys

<210> 98

<211> 367

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 64

<223> Xaa = Ala OR Arg

<400> 98

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

65				70				75				80			
Asp	Phe	Asn	Cys	Tyr	Asp	Arg	Gln	Glu	Cys	Val	Ala	Thr	Glu	Glu	Asn
85				90				95							
Pro	Gln	Val	Tyr	Phe	Cys	Cys	Cys	Glu	Gly	Asn	Phe	Cys	Asn	Glu	Arg
100				105				110							
Phe	Thr	His	Leu	Pro	Glu	Ala	Gly	Gly	Pro	Glu	Val	Thr	Tyr	Glu	Pro
115				120				125							
Pro	Pro	Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Asp	Lys	Thr	His
130				135				140							
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
145				150				155				160			
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
165				170				175							
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
180				185				190							
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
195				200				205							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
210				215				220							
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
225				230				235				240			
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
245				250				255							
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
260				265				270							
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
275				280				285							
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
290				295				300							
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
305				310				315				320			

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335

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

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

<210> 99

<211> 392

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANT

<222> 64

<223> Xaa = Ala OR Arg

<400> 99

Met Thr Ala Pro Trp Val Ala Leu Ala Leu Leu Trp Gly Ser Leu Tyr
1 5 10 15

Pro Gly Ser Gly Arg Gly Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr
20 25 30

Asn Ala Asn Trp Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gly Ser Gly Leu Glu Arg
35 40 45

Cys Glu Gly Glu Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Xaa
50 55 60

Asn Ser Ser Gly Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp
65 70 75 80

Asp Phe Asn Cys Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn
85 90 95

Pro Gln Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg
100 105 110

Phe Thr His Leu Pro Glu Ala Gly Gly Pro Glu Gly Pro Trp Ala Ser
115 120 125

Thr Thr Ile Pro Ser Gly Gly Pro Glu Ala Thr Ala Ala Ala Gly Asp

130 135 140
 Gln Gly Ser Gly Ala Leu Trp Leu Cys Leu Glu Gly Pro Ala His Glu
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Val Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 165 170 175
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 180 185 190
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 195 200 205
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 210 215 220
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

 245 250 255
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 260 265 270
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 290 295 300
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

 305 310 315 320
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 325 330 335
 Tyr Leu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 340 345 350
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 355 360 365
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 370 375 380

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

385

390