



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0137487
(43) 공개일자 2018년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 14/4703 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7028662
(22) 출원일자(국제) 2017년03월03일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/020723
(87) 국제공개번호 WO 2017/152090
국제공개일자 2017년09월08일

(30) 우선권주장
62/303,954 2016년03월04일 미국(US)

(71) 출원인
샤이어 휴먼 지네틱 테라피즈 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 02421) 렉싱턴 샤이어
웨이 300

(72) 발명자
이스켄더리안 안드레아
미국, 매사추세츠 02421 렉싱턴 샤이어 웨이 300,
샤이어 휴먼 지네틱 테라피즈 인크. 씨/오
노튼 안젤라 더블유.
미국, 매사추세츠 02421 렉싱턴 샤이어 웨이 300,
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 62 항

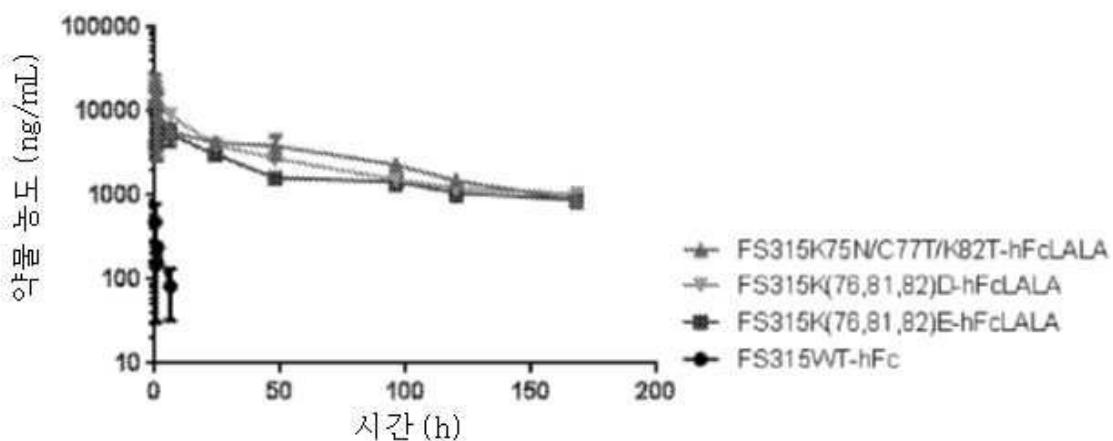
(54) 발명의 명칭 재조합 폴리스타틴-FC 융합 단백질 및 듀시엔형 근이영양증 치료에서의 용도

(57) 요 약

본 발명은 무엇보다도 근이영양증, 특히 듀시엔형 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy, DMD)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 방법은 DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징의 강도, 중증도, 또는 빈도가 감소하거나 그 발병이 지연되도록 DMD를 앓고 있거나 이에 취약한 개인에게 재조합 폴리스타틴 융합 단백질의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도1a

PK 연구 CD-1 마우스 1mg/kg IV



(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

C07K 14/4708 (2013.01)

C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

센 추안

미국, 매사추세츠 02421 렉싱턴 샤이어 웨이 300,
샤이어 휴먼 지네틱 테라피즈 인크. 씨/오

판 클라크

미국, 매사추세츠 02421 렉싱턴 샤이어 웨이 300,
샤이어 휴먼 지네틱 테라피즈 인크. 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴(follistatin) 폴리펩티드로서, 재조합 폴리스타틴 단백질이 헤파린 결합 서열(heparin binding sequence, HBS)을 가지며, HBS 내의 하나 이상의 아미노산이 치환 아미노산에 비해 더 적은 양전하를 갖는 아미노산으로 치환되는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 HBS 내의 하나 이상의 아미노산이 중성 전하를 갖는 아미노산으로 치환되는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 HBS 내의 하나 이상의 아미노산이 음전하를 갖는 아미노산으로 치환되는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하나 이상은 3개의 아미노산을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리펩티드는 자연 발생 폴리스타틴과 비교하여 헤파린 결합 친화도가 감소한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 단백질은 BMP-9 또는 BMP-10에 결합하지 않는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 12 내지 40 또는 서열번호 101 내지 106 중 어느 하나와 적어도 80% 동일한 서열을 갖는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하되,

서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산이 서열번호 42 내지 67 또는 서열번호 111 내지 116 중 어느 하나와 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 10

제9항에 있어서, 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산 서열이 서열번호 58 내지 67 또는 서열번호 111 내지 113 중 어느 하나와 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 과당화(hyperglycosylation) 돌연변이체인, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 12

서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드로서,

C66S, C66A, G74N, K75E, K75N, K76A, K76D, K76S, K76E, C77S, C77T, R78E, R78N, N80T, K81A, K81D, K82A, K82D, K81E, K82T, K82E, K84E, P85T, R86N, V88E 및 V88T 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 변이 중 어느 하나를 포함하는, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 13

제9항 또는 제12항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 90% 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 14

제9항 또는 제12항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 95% 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 15

제9항 또는 제12항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 98% 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 16

제9항 또는 제12항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 100% 동일한, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 17

서열번호 12, 서열번호 17 내지 30 및 서열번호 32 내지 40으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 폴리스타틴 폴리펩티드 및 IgG Fc 도메인을 포함하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 19

폴리스타틴 폴리펩티드 및 인간 IgG Fc 도메인을 포함하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질로서,

상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,

서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산이 서열번호 41, 42, 43, 또는 58과 동일한, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5와 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 24

폴리스타틴 폴리펩티드 및 IgG Fc 도메인을 포함하는 재조합 폴리스타틴 응합 단백질로서,

상기 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 15 내지 서열번호 40으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgG Fc 도메인은 아미노산 치환을 포함하되;

상기 아미노산 치환은 EU 넘버링(numbering)에 따른 L234A, L235A, H433K, N434F 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 26

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgG Fc 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하되,

상기 아미노산 서열은 EU 넘버링에 따른 L234A, L235A, H433K, N434F 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 27

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgG Fc 도메인은 서열번호 7 내지 서열번호 11로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 28

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgG Fc 도메인은 인간 IgG Fc 도메인인, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 29

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgG Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인인, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 30

서열번호 73 내지 서열번호 100, 서열번호 117 또는 서열번호 118 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 31

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 1 내지 100 pM의 친화도 해리 상수(K_D)로 미오스타틴(myostatin)에 결합하는, 재조합 폴리스타틴 응합 단백질.

청구항 32

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 1 내지 100 pM의 친화도 해리 상수(K_D)로 액티빈(activin) A에 결합하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 33

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 뼈 형성 단백질-9(bone morphogenic protein-9, BMP-9) 및/또는 뼈 형성 단백질-10(BMP-10)에 0.2 nM 내지 25 nM의 범위에서 결합하지 않는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 34

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 0.1 내지 25 nM 초과의 친화도 해리 상수(K_D)로 해파린/heparin)에 결합하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 35

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 25 내지 400 nM의 친화도 해리 상수(K_D)로 FcRn 수용체에 결합하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 36

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 0.1 내지 10 nM의 IC₅₀에서 미오스타틴을 억제하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 37

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 0.1 내지 10 nM의 IC₅₀에서 액티빈 A를 억제하는, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질.

청구항 38

제18항 내지 제37항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 융합 단백질 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 폴리펩ти드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 40

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 41

제39항 또는 제40항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 42

제39항 또는 제40항의 폴리뉴클레오티드 또는 제30항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 43

미오스타틴에 특이적으로 결합하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 제조하는 방법으로서, 제42항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드 또는 제18항 내지 제30항 중 어느 한 항의

재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 생산하는 하이브리도마(hybridoma) 세포.

청구항 45

듀시엔형 근이영양증(Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)을 치료하는 방법으로서,

DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징의 강도, 중증도 또는 빈도가 감소하거나 그 발병이 지연되도록 제18항 내지 제37항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 융합 단백질 또는 제38항의 약학적 조성물의 치료 유효량을 DMD를 앓고 있거나 이에 취약한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 상기 대상에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 항-Flt-1 항체 또는 그의 조각, 이다살론익센트(edasalonexent), 팜레블루맙(pamrevlumab), 프레드니손(prednisone), 디플라자코트(deflazacort), RNA 조절 치료제, 엑손 스키핑(exon-skipping) 치료제 및 유전자 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질의 유효량이 비경구 투여되는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 비경구 투여는 정맥내, 진피내(intradermal), 경막내(intrathecal), 흡입, 경피(transdermal, 국소), 안구내, 근육내, 피하, 점막경유(transmucosal) 투여, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 비경구 투여는 정맥내 투여인, 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 비경구 투여는 피하 투여인, 방법.

청구항 52

제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 매일, 매주 두 번, 매주, 매월 또는 격월로 투여되는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 매주 두 번 투여되는, 방법.

청구항 54

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 표 1에서 선택되는 하나 이상의 골격근으로 전달되는, 방법.

청구항 55

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질의 투여는 대조군에 비해 근육량을 증가시키는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 근육은 표 1에서 선택되는 하나 이상의 골격근인, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 근육은 횡격막, 세갈래근, 가자미근, 앞정강근, 장딴지근, 긴발가락굽근, 배곧은근, 네갈래근 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 근육은 비복근인, 방법.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 근육량의 증가는 대조군 대비 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 500%의 증가인, 방법.

청구항 60

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리스타틴 융합 단백질의 투여는 근육 재생, 근력 증가, 유연성 증가, 동작 범위 증가, 스태미너 증가, 피로도 감소, 혈류 증가, 인지 개선, 폐기능 개선, 염증 억제, 근섬유증 감소, 및/또는 근육 괴사 감소를 가져오는, 방법.

청구항 61

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징은 근육 소모, 근육 쇠약(muscle weakness), 근육 허약(muscle fragility), 근육 괴사, 근섬유증, 관절 구축(joint contracture), 골격 변형(skeletal deformation), 심근병증, 삼킴 장애(impaired swallowing), 장과 방광 기능(impaired bowel and bladder function), 근육 혀혈(ischemia), 인지 장애, 행동 기능 장애, 사회화 장애, 척추측만증, 및 호흡 기능 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 62

대상의 미오스타틴을 억제하는 방법으로서,

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항의 재조합 폴리스타틴 융합 단백질의 유효량을 포함하는 조성물을 대상의 근육에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원**

본 출원은 2016년 3월 4일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 제62/303,954호의 이익을 청구하고, 그의 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 듀시엔형 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy, DMD)은 전세계적으로 대략 50,000명의 개인에게 발생되고 출생 남아 대략 3600명 당 1명꼴로 발생되는 X-연관 열성 질환이다. 본 질환은 근육의 점진적인 쇠약이 특징이고 발생된 아동은 13세에 이를 때쯤 활체어에 의존하게 된다. 발생된 개인은 보통 3세경 증상을 보이고 이와 같은 개인의 중위수 생존은 25세 내지 30세 사이이다. 횡격막의 약화로 인한 호흡 부전(Respiratory failure) 및 심근병증(cardiomyopathy)이 주된 사망 원인이다.

[0004] DMD는 디스트로핀(dystrophin) 유전자의 돌연변이에 의해 발생된다. 디스트로핀 유전자는 X 염색체 상에 위치하고 디스트로핀 단백질을 코딩한다. 디스트로핀 단백질은 근육 섬유의 수축 기구(contractile machinery)(액틴(actin)-미오신(myosin) 복합체)를 디스트로글리칸(dystroglycan) 복합체를 통해 주변 세포외 기질과 연결하는 것을 담당한다. 디스트로핀 유전자의 돌연변이는 디스트로핀 단백질의 변성 또는 부재 및 비정상적인 근초(sarcolemma) 막 기능을 초래한다. 남성과 여성 모두 디스트로핀 유전자에 돌연변이를 보유할 수 있지만, 여성은 DMD가 거의 발생되지 않는다.

[0005] DMD의 한 가지 특징은 환부 조직의 허혈(ischemia)이다. 허혈은 조직 또는 기관의 혈액 공급의 제한 또는 감소이고, 이는 세포 대사에 필요한 산소 및 영양의 부족을 야기한다. 허혈은 일반적으로 혈관의 협착(constriction) 또는 폐쇄(obstruction)로 인해 야기되고 조직 또는 기관에 손상이나 기능 장애를 초래한다. 허혈의 치료는 환부 조직 또는 기관에 혈류를 증가시키는 쪽으로 유도된다.

[0006] 현재, DMD에 대한 치유법은 없다. 유전자 요법 및 코르티코스테로이드(corticosteroid) 투여를 포함하여 몇몇 치료적 방안이 연구되었지만, DMD 환자를 위한 대안의 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 무엇보다도 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 투여에 기초한 DMD 치료를 위한 개선된 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 그 중에서도, 폴리스타틴 폴리펩티드의 특정 아미노산 변형이 미오스타틴(myostatin) 및 액티빈(activin) A를 높은 친화도로 특이적으로 표적하고 유의미한 친화도로 비표적 BMP 또는 해파린/heparin과 결합하지 않는 폴리스타틴 단백질을 개선시킨다는 예상치 못한 관찰 결과를 아우른다. 미오스타틴과 액티빈 A에 의한 Smad2/3 경로의 활성화가 근육 생성 단백질 발현을 억제시키고 그 결과, 근아세포가 근육으로 분화되지 않는 점이 고려된다. 그러므로, 미오스타틴과 액티빈은 근육 재생의 자극을 위해 실행 가능한 표적이다. 하지만, 폴리스타틴을 포함하는 미오스타틴과 액티빈 길항제는 특정한 구조적 유사성으로 인해 뼈 형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP)와 결합할 수 있다. BMP 특히 BMP-9 및 BMP-10은 몸 전체의 조직 구조를 조정하는 중추 형성 신호전달이다. 이러한 BMP의 억제는 원치 않은 병리학적 상태를 초래할 수 있다. 폴리스타틴은 또한 세 개의 FS 도메인 중 첫번째에 기본 해파린-결합 서열(HBS)을 통해 세포 표면 황산해파란 프로테오글리칸/heparan-sulfate proteoglycan)에 결합한다. 해파린 결합의 비활성화, 감소 또는 조절은 폴리스타틴의 노출 및/또는 반감기를 생체내 증가시킬 수 있는 점이 고려된다. 따라서, 본 발명은 DMD의 효과적인 치료를 위해 더 긴 반감기를 가지며 더 효능이 좋은 개선된 폴리스타틴을 제공한다.

[0008] 하나의 양태에서, 본 발명은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산을 포함하는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드를 제공하되, 재조합 폴리스타틴 단백질이 해파린 결합 서열(HBS)을 가지며, HBS 내의 하나 이상의 아미노산이 치환 아미노산에 비해 더 적은 양전하를 갖는 아미노산으로 치환된다. 하나의 구현예에서, HBS 내의 하나 이상의 아미노산이 중성 전하를 갖는 아미노산으로 치환된다. 하나의 구현예에서, 하나 이상은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산을 포함한다. 하나의 구현예에서, 하나 이상은 3개의 아미노산을 포함한다. 하나의 구현예에서, 재조합 폴리펩티드는 자연 발생 폴리스타틴과 비교하여 해파린 결합 친화도가 감소한다. 하나의 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 BMP-9 또는 BMP-10과 결합하지 않는다. 하나의 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 12 내지 40 또는 서열 번호 101 내지 106 중 어느 하나와 적어도 80% 동일한 서열을 갖는다.

[0009] 하나의 양태에서, 본 발명은 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5에 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하되, 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산이 서열번호 42 내지 67 또는 서열번호 111 내지 116 중 어느 하나와 동일한 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산 서열이 서열번호 58 내지 67 또는 서열번호 111 내지 113 중 어느 하나와 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 과당화(hyperglycosylation) 돌연변이이다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 95% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 98% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 100% 동일하다.

[0010] 하나의 양태에서, 본 발명은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하되, C66S, C66A, G74N, K75E, K75N, K76A, K76D, K76S, K76E, C77S, C77T, R78E, R78N, N80T, K81A, K81D, K82A, K82D, K81E, K82T, K82E, K84E, P85T, R86N, V88E 및 V88T 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 변이 중 어느 하나를 포함하는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 95% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 99% 동일하다.

호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 98% 동일하다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 100% 동일하다.

[0011] 하나의 양태에서, 본 발명은 서열번호 12, 서열번호 17 내지 30 및 서열번호 32 내지 40으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드를 제공한다.

[0012] 하나의 양태에서, 본 발명은 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드 및 IgG Fc 도메인을 포함하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 제공한다.

[0013] 하나의 양태에서, 본 발명은 폴리스타틴 폴리펩티드 및 인간 IgG Fc 도메인을 포함하되, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5의 66 내지 88 위치에 상응하는 아미노산이 서열번호 41, 42, 43, 또는 58과 동일한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 2, 서열번호 4, 또는 서열번호 5와 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 하나의 양태에서, 본 발명은 폴리스타틴 폴리펩티드 및 IgG Fc 도메인을 포함하되, 폴리스타틴 폴리펩티드는 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 15 내지 서열번호 40으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 제공한다.

[0015] 일부 구현예에서, IgG Fc 도메인은 아미노산 치환을 포함하되, 아미노산 치환은 EU 넘버링(numbering)에 따른 L234A, L235A, H433K, N434F 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0016] 일부 구현예에서, IgG Fc 도메인은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은 EU 넘버링에 따른 L234A, L235A, H433K, N434F 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 치환을 포함한다.

[0017] 일부 구현예에서, IgG Fc 도메인은 서열번호 7 내지 서열번호 11로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, IgG Fc 도메인은 인간 IgG Fc 도메인이다. 일부 구현예에서, IgG Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인이다.

[0018] 하나의 양태에서, 본 발명은 서열번호 73 내지 서열번호 100 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 제공한다.

[0019] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 1 내지 100 pM의 친화도 해리 상수(K_D)로 미오스타틴에 결합한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 1 내지 100 pM의 친화도 해리 상수(K_D)로 액티빈 A에 결합한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 뼈 형성 단백질-9(BMP-9) 및/또는 뼈 형성 단백질-10(BMP-10)에 0.2 nM 내지 25 nM의 범위에서 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 0.1 내지 200 nM의 친화도 해리 상수(K_D)로 해파린에 결합한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 25 내지 400 nM의 친화도 해리 상수(K_D)로 Fc 수용체에 결합한다.

[0020] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 0.1 내지 10 nM의 IC₅₀에서 미오스타틴을 억제한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 0.1 내지 10 nM의 IC₅₀에서 액티빈을 억제한다.

[0021] 하나의 양태에서, 본 발명은 재조합 폴리스타틴 융합 단백질 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0022] 하나의 양태에서, 본 발명은 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0023] 하나의 양태에서, 본 발명은 재조합 폴리스타틴 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 발현 벡터는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 폴리뉴클레오티드 또는 발현 벡터를 포함한다.

[0024] 하나의 양태에서, 본 발명은 숙주 세포를 배양함으로써 미오스타틴 및 액티빈 A에 특이적으로 결합하는 재조합

폴리스타틴 용합 단백질을 제조하는 방법을 제공한다.

- [0025] 하나의 양태에서, 본 발명은 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드 또는 재조합 폴리스타틴 용합 단백질을 생산하는 하이브리도마(hybridoma) 세포를 제공한다.
- [0026] 하나의 양태에서, 본 발명은 듀시엔형 근이영양증(DMD)을 치료하는 방법으로서, DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징의 강도, 중증도 또는 빈도가 감소하거나 그 발병이 지연되도록 재조합 폴리스타틴 용합 단백질 또는 재조합 폴리스타틴 용합 단백질을 포함하는 약학적 조성물의 치료 유효량을 DMD를 앓고 있거나 이에 취약한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0027] 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-FIt-1 항체 또는 그의 조각, 이다살론익센트(edasalonexent), 팜레블루맙(pamrevlumab), 프레드니손(prednisone), 디플라자코트(deflazacort), RNA 조절 치료제, 엑손 스키핑(exon-skipping) 치료제 및 유전자 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질의 유효량은 비경구 투여된다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 정맥내, 진피내(intradermal), 경막내(intrathecal), 흡입, 경피(transdermal, 국소), 안구내, 근육내, 피하, 점막경유(transmucosal) 투여, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 피하 투여이다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질은 매일, 매주 두 번, 매주, 매월 또는 격월로 투여된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질은 매주 두 번 투여된다.
- [0029] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질은 표 1에서 선택되는 하나 이상의 골격근으로 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질의 투여는 대조군에 비해 근육량을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 근육은 표 1에서 선택되는 하나 이상의 골격근이다. 일부 구현예에서, 근육은 횡격막, 세갈래근, 가자미근, 앞정강근, 장딴지근, 긴발가락굽근, 배곧은근, 네갈래근 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 근육은 장딴지근이다. 일부 구현예에서, 근육량의 증가는 대조군 대비 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 500%의 증가이다.
- [0030] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질의 투여는 근육 재생, 근력 증가, 유연성 증가, 동작 범위 증가, 스태미너 증가, 피로도 감소, 혈류 증가, 인지 개선, 폐기능 개선, 염증 억제, 근섬유증 감소, 및/또는 근육 괴사 감소를 가져온다.
- [0031] 일부 구현예에서, DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징은 근육 소모, 근육 쇠약(muscle weakness), 근육 허약(muscle fragility), 근육 괴사, 근섬유증, 관절 구축(joint contracture), 골격 변형(skeletal deformation), 심근병증, 삼킴 장애(impaired swallowing), 장과 방광 기능(impaired bowel and bladder function), 근육 혈전(ischemia), 인지 장애, 행동 기능 장애, 사회화 장애, 척추측만증, 및 호흡 기능 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0032] 하나의 양태에서, 본 발명은 대상의 미오스타틴을 억제하는 방법으로서, 재조합 폴리스타틴 용합 단백질의 유효량을 포함하는 조성물을 대상의 근육에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0033] 도면은 단지 예시적인 목적이며 제한하고자 하는 것이 아니다.
- 도 1a 및 도 1b는 예시적인 재조합 폴리스타틴 Fc-용합 단백질 또는 비교 단백질인 FS315WT-hFc를 투여한 CD-1 마우스의 혈청 PK 프로파일을 나타내는 예시적 결과를 도시한다.
- 도 2는 야생형 마우스의 악력 대비, PBS 운반체 처리 또는 10 mg/kg으로 FS315K(76,81,82)E-mFc 처리 또는 3mg/kg으로 ActRIIB-mFc 처리한 mdx 마우스의 앞다리 악력을 도시한 그래프이다. 앞다리 악력은 투약 11주차에 측정하였다. 데이터는 운반체만 처리한 마우스의 악력 대비, FS315K(76,81,82)E-mFc로 처리한 mdx 마우스의 앞다리 악력의 유의한 증가가 있음을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 정의
- [0035] 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여, 특정 용어를 아래와 같이 정의한다. 다음의 용어들 및 기타 용어들에 대

한 추가적인 정의가 본 명세서 전체를 통하여 설명된다.

[0036] **친화도(Affinity):** 당해 기술분야에서 알려진 바와 같이, "친화도"는 특정 리간드가 그의 파트너와 결합하는 단답함의 정도이다. 일부 구현예에서, 리간드 또는 파트너는 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 리간드 또는 파트너는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질이다. 친화도는 다양한 방식으로 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 친화도는 정량 검사로 측정된다. 일부 이와 같은 구현예에서, 결합 파트너 농도는 생리적 조건을 모방하기 위하여 리간드 농도를 초과하여 고정될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 구현예에서, 결합 파트너 농도 및/또는 리간드 농도는 다양할 수 있다. 일부 이와 같은 구현예에서, 친화도는 유사한 조건(예컨대, 농도) 하에서 참조로서 비교될 수 있다.

[0037] **개선(Amelioration):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "개선"은 대상의 상태의 예방(prevention), 감소(reduction) 또는 완화(palliation), 또는 상태의 향상(improvement)을 의미한다. 개선은 질환 상태의 완벽한 회복 또는 완벽한 예방을 포함하지만 이들을 요구하지는 않는다.

[0038] **동물:** 본원에서 사용되는 바, 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 말한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 인간을 말한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 비인간 동물을 말한다. 특정 구현예에서, 비인간 동물은 포유류(예컨대, 설치류, 마우스, 랫, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 동물은 이에 제한되지는 않지만, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 곤충, 및/또는 벌레를 포함한다. 일부 구현예에서, 동물은 유전자 도입 동물, 유전 공학으로 생성된 동물(genetically-engineered animal) 및/또는 복제 동물일 수 있다.

[0039] **대략(Approximately) 또는 약(about):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "대략" 또는 "약"은 관심있는 하나 이상의 수치들에 적용되는 경우, 진술된 기준 수치와 유사한 수치를 말한다. 특정 구현예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은, 달리 진술되거나 달리 내용으로부터 분명한 경우가 아닌 한(이러한 숫자가 가능한 수치의 100%를 초과하는 경우를 제외함), 진술된 기준 수치의 어느 한 방향(초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하 이내에 속하는 수치들의 범위를 말한다.

[0040] **연관된(Associated with):** 용어 "연관된"이 본원에 사용될 때, 하나의 존재, 수준, 및/또는 형태가 다른 것과 연관이 있는 경우, 두 사건 또는 엔티티가 서로 "연관"된다. 예를 들어, 특정한 엔티티(예컨대, 폴리펩티드)가 그의 존재, 수준 및/또는 형태가 특정한 질환, 장애 또는 질병의 발병률 및/또는 민감성(예컨대, 관련 인구 전체에 걸쳐서)과 연관이 있는 경우, 그 질환, 장애 또는 질병과 연관된다고 여겨진다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 엔티티가 서로 물리적으로 근접하게 존재하고 남아있도록 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 경우, 서로 물리적으로 "연관"된다. 일부 구현예에서, 물리적으로 서로 연관된 2개 이상의 엔티티는 서로 공유 결합하고; 일부 구현예에서, 물리적으로 서로 연관된 2개 이상의 엔티티는 서로 공유 결합하지 않지만 예를 들어 수소 결합, 반데르발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자기 작용 및 이들의 조합의 수단에 의해 비공유 결합한다.

[0041] **생체 이용률(Bioavailability):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "생체 이용률"은 일반적으로 대상의 혈류에 도달하는 투여된 용량의 백분율을 말한다.

[0042] **생물학적으로 활성이 있는(Biologically active):** 본원에서 사용되는 바, 용어구 "생물학적으로 활성이 있는"은 생물학적 체계(biological system)에서, 특히 유기체에서 활성을 가지는 임의의 제제의 특성을 나타낸다. 예를 들어, 유기체에 투여될 때 본 유기체에 미치는 생물학적 효과를 가지는 제제는 생물학적으로 활성이 있는 것으로 여겨진다. 상세한 구현예에서, 폴리펩티드가 생물학적으로 활성이 있는 경우, 폴리펩티드의 적어도 하나의 생물학적 활성을 공유하는 폴리펩티드의 부분은 전형적으로 "생물학적으로 활성이 있는" 부분으로서 지칭된다.

[0043] **심장근(Cardiac Muscle):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "심장근"은 심장의 벽과 특히 심근(myocardium)에서 발견되는 일종의 불수의 가로무늬근을 말한다.

[0044] **담체(carrier) 또는 희석제(diluent):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "담체" 및 "희석제"는 약학적 제형물의 제조에 유용한 약학적으로 허용가능한(예컨대, 인간에게 투여 시 안전하고 비-독성인) 담체 또는 희석 물질을 말한다. 대표적인 희석제는 멸균수(sterile water), 주사용 정균수(bacteriostatic water for injection, BWFI), pH 완충용액(예컨대, 인산염-완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.

[0045] **용량 형태(Dosage form):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "용량 형태" 및 "단위 용량 형태(unit dosage form)"는 치료 받을 환자를 위한 치료 단백질(예컨대, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질)의 물리적인 개별 단위를 말한다. 각 단위는 원하는 치료 효과를 나타내도록 계산된 활성 물질의 선결정된

양을 포함한다. 그러나, 조성물의 전체 용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 참석한 의사가 결정하는 것으로 이해될 것이다.

[0046] **폴리스타틴 또는 재조합 폴리스타틴**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "폴리스타틴(FS)" 또는 "재조합 폴리스타틴"은 달리 명시되지 않는 한 상당한 폴리스타틴 생물학적 활성을 보유하는 임의의 야생형 또는 변형 폴리스타틴 단백질 또는 폴리펩티드(예컨대, 아미노산 돌연변이, 결손, 삽입 및/또는 융합 단백질이 있는 폴리스타틴 단백질)를 말한다.

[0047] **Fc 부위(Fc region)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "Fc 부위"는 두 개의 "Fc 폴리펩티드"의 이량체(dimer)를 말하고, 각각의 "Fc 폴리펩티드"는 첫번째 고정 부위(constant region) 면역글로불린 도메인을 제외하고 항체의 고정 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, "Fc 부위"는 하나 이상의 이황화결합, 화학적 링커(linker) 또는 펩티드 링커에 의해 연결된 두 개의 Fc 폴리펩티드를 포함한다. "Fc 폴리펩티드"는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 두 개의 고정 부위 면역글로불린 도메인과 IgE 및 IgM의 마지막 세 개의 고정 부위 면역글로불린 도메인을 말하고, 또한 이러한 도메인들에 유연한 힌지(hinge) N-말단의 부분 또는 전부를 포함할 수 있다. IgG의 경우, "Fc 폴리펩티드"는 면역글로불린 도메인 C감마2(C γ 2)와 C감마3(C γ 3) 및 C감마1(C γ 1)과 C γ 2 사이의 힌지의 아랫부분을 포함한다. Fc 폴리펩티드의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 폴리펩티드는 보통 T223 또는 C226 또는 P230에서 시작하는 잔기를 그의 카르복시-말단에 포함하는 것으로 정의되고, 여기서 넘버링은 Kabat et al.에서와 같이 EU 지수를 따른다. (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA). IgA의 경우, Fc 폴리펩티드는 면역글로불린 도메인 C알파2(C α 2)와 C알파3(C α 3) 및 C알파1(C α 1)과 C α 2 사이의 힌지의 아랫부분을 포함한다. Fc 부위는 IVIG와 같은 천연 원료로부터 합성, 재조합 또는 생성될 수 있다.

[0048] **기능적 동등물 또는 유도체(Functional equivalent or derivative)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "기능적 동등물" 또는 "기능적 유도체"는 아미노산 서열의 기능적 유도체의 환경에서, 본래 서열과 상당히 유사한 생물학적 활성(기능 또는 구조 둘 중 하나)을 유지하는 분자를 나타낸다. 기능적 유도체 또는 동등물은 천연 유도체일 수 있거나 합성하여 제조된다. 대표적인 기능적 유도체는 단백질의 활성이 보존된다면, 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실, 또는 첨가를 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 치환 아미노산은 바람직하게는 치환 아미노산의 특성과 유사한 물리화학적 특성을 갖는다. 바람직한 유사한 물리화학적 특성은 전하, 부피가 큼(bulkiness), 소수성, 친수성 등의 유사성을 포함한다.

[0049] **융합 단백질**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "융합 단백질" 또는 "키메라 단백질(chimeric protein)"은 둘 이상의 본래 별개의 단백질들 또는 그의 부분들의 연결을 통해 생성된 단백질을 말한다. 일부 구현예에서, 링커 또는 스페이서(spacer)는 각각의 단백질 사이에 존재할 것이다. 융합 단백질의 비제한적인 예는 Fc-융합 단백질이다. 융합 단백질의 비제한적인 예는 폴리스타틴 Fc-융합 단백질이다.

[0050] **반감기**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "반감기"는 단백질 농도나 활성과 같은 양이 시작 시점에 측정된 수치의 절반으로 떨어지는 데 필요한 시간이다.

[0051] **비대(Hypertrophy)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "비대"는 구성 세포의 확장으로 인해 기관 또는 조직의 부피가 증가하는 것을 말한다.

[0052] **개선하다(Improve), 증가하다(increase) 또는 감소하다(reduce)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "개선하다", "증가하다" 또는 "감소하다" 또는 문법적으로 동등한 용어는 본원에 기술된 치료의 개시 이전에 동일한 개인에서의 측정 또는 본원에 기술된 치료의 부재 시 대조군 대상(또는 다수의 대조군 대상들)에서의 측정과 같은 기준 측정(baseline measurement)과 관련된 수치들을 나타낸다. "대조군 대상"은 치료 받는 대상과 동일한 형태의 질환에 걸린, 치료 받는 대상과 거의 동일한 연령인 대상이다.

[0053] **억제(Inhibition)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "억제", "억제하다" 및 "억제하는"은 목적 단백질 또는 유전자의 활성 및/또는 발현을 감소 또는 하락시키는 과정 또는 방법을 말한다. 전형적으로, 단백질 또는 유전자를 억제하는 것은 단백질 또는 유전자의 발현 또는 상대적인 활성을 적어도 10% 이상, 예를 들어, 20%, 30%, 40%, 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상으로 하락시키거나 발현 또는 상대적인 활성을 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 50배, 100배 이상 넘도록 감소시키는 것을 말하며, 이는 본원에 기술되거나 당해 기술 분야에 알려진 하나 이상의 방법으로 측정된다.

[0054] **생체외(In Vitro)**: 본원에서 사용되는 바, 용어 "생체외"는 다세포 유기체 내 보다는 예컨대, 시험관 또는 반응용기, 세포 배양 등과 같은 인공적인 환경에서 발생하는 사건을 말한다.

- [0055] **생체내(In Vivo):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "생체내"는 인간 및 비인간 동물과 같은 다세포 유기체 내에서 발생하는 사건을 말한다. 세포-기반 시스템의 상황에서, 상기 용어는 (예를 들어, 생체외 시스템에 반대되는) 살아있는 세포 내에서 발생하는 사건을 말하는 데 사용될 수 있다.
- [0056] **K_D:** 본원에서 사용되는 용어 "K_D"는 K_d 대 K_a(즉, K_d/K_a)의 비율로부터 얻어지고, 몰농도(M)로 표현되는 해리 상수를 지칭하도록 의도된다. 리간드에 대한 K_D 값은 당해 기술 분야에서 잘 확립된 방법들을 사용하여 결정될 수 있다. 리간드의 K_D를 결정하는 데 바람직한 방법은 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance)을 사용하는 것, 바람직하게는 BIACore® 시스템과 같은 바이오센서 시스템을 사용하는 것이다.
- [0057] **링커:** 본원에서 사용되는 바, 용어 "링커"는 천연 단백질에서 특정한 위치에서 나타나는 것 이외의 융합 단백질에서의 아미노산 서열을 말하고, 일반적으로 2개의 단백질 잔기 사이에 α-헬릭스와 같은 구조를 삽입하거나 유연하도록 설계된다. 링커는 또한 스페이서로도 지칭된다. 링커 또는 스페이서는 일반적으로 그 자체의 생물학적 기능은 가지지 않는다.
- [0058] **약학적으로 허용가능한(Pharmaceutically acceptable):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 철저한 의학적 판단의 범주내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하고 합리적인 유익/위험 비율(benefit/risk ratio)에 비례하는, 사용에 적합한 물질을 말한다.
- [0059] **폴리펩티드(Polypeptide):** 본원에서 사용된 용어 "폴리펩티드"는 펩티드 결합으로 서로 연결된 아미노산의 연속적인 사슬을 말한다. 본 용어는 임의의 길이의 아미노산 사슬을 지칭하는 데 사용되지만, 당업자라면 본 용어가 긴 사슬에 제한되지 않고 펩티드 결합을 통해 함께 연결되는 2개의 아미노산을 포함하는 최소한의 사슬을 지칭할 수 있음을 이해할 것이다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 폴리펩티드는 가공되고/되거나 변형될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 상호교환적으로 사용된다.
- [0060] **예방하다(Prevent):** 본원에서 사용되는 바, 질환, 장애, 및/또는 질병의 발생과 연관되어 사용될 때, 용어 "예방하다" 또는 "예방"은 질환, 장애, 및/또는 질병이 발병할 위험을 줄이는 것을 말한다. "위험"의 정의 참조
- [0061] **단백질:** 본원에서 사용되는 용어 "단백질"은 별개의 단위로서 기능하는 하나 이상의 폴리펩티드를 말한다. 단일 폴리펩티드가 별개의 기능 단위이고 별개의 기능 단위를 구성하기 위하여 다른 폴리펩티드와의 영구적인 또는 일시적인 물리적 결합을 필요로 하지 않는 경우, 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 별개의 기능 단위가 서로 물리적으로 결합하는 하나를 초과하는 폴리펩티드로 구성되는 경우, 용어 "단백질"은 물리적으로 결합되고 별개의 단위로서 함께 기능하는 다중 폴리펩티드를 말한다.
- [0062] **위험:** 문맥으로부터 이해될 것이지만, 질환, 장애, 및/또는 질병의 "위험"은 특정한 개인이 질환, 장애, 및/또는 질병(예컨대, 근이영양증(muscular dystrophy))에 걸릴 가능성을 포함한다. 일부 구현예에서, 위험은 백분율로서 표현된다. 일부 구현예에서, 위험은 0% 부터 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%까지이다. 일부 구현예에서, 위험은 참고 샘플의 그룹 또는 참고 샘플과 연관된 위험에 상대적으로 비교한 위험으로서 표현된다. 일부 구현예에서, 참고 샘플 또는 참고 샘플의 그룹은 질환, 장애, 질병 및/또는 사건(예컨대, 근이영양증)의 공지된 위험을 갖는다. 일부 구현예에서, 참고 샘플 또는 참고 샘플의 그룹은 특정한 개인과 유사한 개인들로부터 채취한다. 일부 구현예에서, 상대적인 위험은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상이다.
- [0063] **가로무늬근:** 본원에서 사용되는 바, 용어 "가로무늬근"은 수의적 조절 하에 있고, 현미경을 사용하여 관찰 시 가로무늬가 나타나는 세포내 수축성 단위인 근절(sarcomeres)의 규칙적인 배열을 가진 다핵성 근조직을 말한다. 전형적으로, 가로무늬근은 심장근, 골격근 및 새절근(Branchiomeric muscles)일 수 있다.
- [0064] **민무늬근:** 본원에서 사용되는 바, 용어 "민무늬근"은 단일 및 다중-단위 근육을 포함하는 불수의적으로 조절되는 비-가로무늬근을 말한다.
- [0065] **대상(Subject):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "대상"은 인간 또는 임의의 비인간 동물(예컨대, 마우스, 랫, 토끼, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 말 또는 영장류)을 말한다. 인간은 출생-전 및 출생-후 형태를 포함한다. 많은 구현예에서, 대상은 인간이다. 대상은 환자일 수 있고, 이는 의료 제공자에게 질환의 진단 또는 치료를 위해 가는 사람을 말한다. 용어 "대상"은 본원에서 "개인" 또는 "환자"와 상호교환적으로 사용된다. 대상은 질환 또는 장애에 걸릴 수 있거나 취약하지만 질환 또는 장애의 증상을 보일 수 있거나 보이지 않을 수 있다.

- [0066] **실질적으로(substantially):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "실질적으로"는 관심있는 특성 또는 성질의 보이는 전체 또는 거의 전체 규모 또는 정도의 정성적인 상태를 말한다. 생물학 기술분야의 당업자라면 생물학 및 화학적 현상은 완성되고/되거나 완전하게 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 피하는 일이 설사 있다하더라도 극히 드물다는 것을 이해할 것이다. 그러므로 본원에서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학 및 화학적 현상에 고유한 완전함의 잠재적 결핍을 담아내는 데 사용된다.
- [0067] **실질적인 상동성(Substantial homology):** 용어구 "실질적인 상동성"은 아미노산 또는 핵산 서열들 간의 비교를 말하는 것으로 본원에서 사용된다. 당업자라면 인정할 것으로서, 일반적으로 두 개의 서열은 그들의 해당하는 위치에서 상동인 잔기들을 포함하는 경우 "실질적으로 상동"인 것으로 간주된다. 상동인 잔기는 동일한 잔기일 수 있다. 대안으로, 상동인 잔기는 적절하게 유사한 구조적 및/또는 기능적 특징을 갖는 비-동일 잔기일 수 있다. 예를 들어, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 전형적으로 특정 아미노산들은 "소수성" 또는 "친수성" 아미노산으로서, 및/또는 "극성" 또는 "비극성" 측쇄들을 가지는 것으로서 분류된다. 하나의 아미노산을 동일한 유형의 또 다른 아미노산으로 치환하는 것은 종종 "상동성" 치환이라고 간주될 수 있다.
- [0068] 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오티드 서열의 경우 BLASTN, 아미노산 서열의 경우 BLASTP, 캡(gapped) BLAST, 및 PSI-BLAST와 같은 시판되는 컴퓨터 프로그램에서 이용가능한 것들을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 이러한 대표적인 프로그램들은 Altschul, et al., Basic local alignment search tool, *J. Mol. Biol.*, 215(3): 403-410, 1990; Altschul, et al., *Methods in Enzymology*; Altschul, et al., "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997; Baxevanis, et al., *Bioinformatics : A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*, Wiley, 1998; and Misener, et al., (eds.), *Bioinformatics Methods and Protocols(Methods in Molecular Biology, Vol. 132)*, Humana Press, 1999에 기술되어 있다. 상동인 서열을 확인하는 것에 추가하여, 상기에 언급된 프로그램들은 전형적으로 상동성의 정도 표시를 제공한다. 일부 구현예에서, 두 개의 서열은 잔기들의 적절한 연장길이(stretch)에 걸쳐서 해당하는 그들의 잔기들의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상이 상동인 경우라면 실질적으로 상동인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 적절한 연장길이는 완전한 서열이다. 일부 구현예에서, 적절한 연장길이는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500개 이상의 잔기들이다.
- [0069] **실질적인 동일성(Substantial identity):** 용어구 "실질적인 동일성"은 아미노산 또는 핵산 서열들 간의 비교를 말하는 것으로 본원에서 사용된다. 당업자라면 인정할 것으로, 두 개의 서열은 그들의 해당하는 위치에서 동일한 잔기들을 포함하는 경우 '실질적으로 동일한(substantially identical)' 것으로 간주된다. 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오티드 서열의 경우 BLASTN, 아미노산 서열의 경우 BLASTP, 캡 BLAST, 및 PSI-BLAST와 같은 시판되는 컴퓨터 프로그램에서 이용가능한 것들을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 이러한 대표적인 프로그램들은 Altschul, et al., Basic local alignment search tool, *J. Mol. Biol.*, 215(3): 403-410, 1990; Altschul, et al., *Methods in Enzymology*; Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997; Baxevanis et al., *Bioinformatics : A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*, Wiley, 1998; and Misener, et al., (eds.), *Bioinformatics Methods and Protocols(Methods in Molecular Biology, Vol. 132)*, Humana Press, 1999에 기술되어 있다. 동일한 서열들을 확인하는 것에 추가하여, 상기에 언급된 프로그램들은 전형적으로 동일성의 정도 표시를 제공한다. 일부 구현예에서, 두 개의 서열은 잔기들의 적절한 연장길이에 걸쳐서 해당하는 그들의 잔기들의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상이 동일한 경우라면 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 적절한 연장길이는 완전한 서열이다. 일부 구현예에서, 적절한 연장길이는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500개 이상의 잔기들이다.
- [0070] **표면 플라스몬 공명:** 본원에서 사용되는 바, 예를 들어 바이오센서 기질 내의 단백질 농도의 변화를 검출함으로써, 예컨대 BIACore® 시스템(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.)을 사용함으로써, 실시간으로 특정 결합 상호작용의 분석을 가능케하는 광학 현상을 말한다. 추가적인 설명을 위해, Jonsson, U., et al. (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51 : 19-26; Jonsson, U., et al. (1991) *Biotechniques* 11:620-627; Johnsson, B., et al. (1995) *J. Mol. Recognit.* 8: 125-131; and Johnsson, B., et al. (1991) *Anal.*

Biochem. 198:268-277을 참조.

[0071] **앓고 있는(suffering from):** 질환, 장애, 및/또는 질병을 "앓고 있는" 개인은 질환, 장애, 및/또는 질병의 하나 이상의 증상을 보이거나 진단받았다.

[0072] **취약한(susceptible to):** 질환, 장애, 및/또는 질병에 "취약한" 개인은 질환, 장애, 및/또는 질병을 진단받지 않았다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 질병에 취약한 개인은 질환, 장애, 및/또는 질병의 증상들을 보이지 않을 수도 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 질병, 또는 사건(예를 들어, DMD)에 취약한 개인은 하기 중 하나 이상으로 특징지어 질 수 있다: (1) 질환, 장애, 및/또는 질병의 발병과 연관된 유전적 돌연변이; (2) 질환, 장애, 및/또는 질병의 발병과 연관된 유전적 다형성(polyorphism); (3) 질환, 장애, 및/또는 질병과 연관된 단백질의 발현 및/또는 활성의 증가 및/또는 감소; (4) 질환, 장애, 질병 및/또는 사건의 발병과 연관된 습관 및/또는 생활 방식으로 (5) 이는 이식을 받거나 받을 예정이거나 필요로 하는 것. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 질병에 취약한 개인은 질환, 장애, 및/또는 질병이 발병될 것이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 질병에 취약한 개인은 질환, 장애, 및/또는 질병이 발병되지 않을 것이다.

[0073] **표적 조직(Target tissues):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "표적 조직"은 듀시엔형 근이영양증(DMD)과 같은 치료 받을 질환이 발생된 임의의 조직을 말한다. 일부 구현예에서, 표적 조직은 이에 제한되지 않지만, 근육 소모, 골격 변형, 심근병증, 및 호흡 기능 장애를 포함하여, 질환-연관 병리, 증상 또는 특징을 보이는 조직을 포함한다.

[0074] **치료 유효량(Therapeutically effective amount):** 본원에서 사용되는 바, 용어 치료제의 "치료 유효량"은 질환, 장애 및/또는 질병을 앓고 있거나 이에 취약한 대상에게 투여했을 때, 질환, 장애 및/또는 질병의 증상(들)의 발현을 치료, 진단, 예방 및/또는 지연하는 데 충분한 양을 의미한다. 당업자라면 치료 유효량이 일반적으로 적어도 하나의 단위 투여량을 포함하는 투여 요법을 통해 투여되는 것을 인정할 것이다.

[0075] **치료하는(treating):** 본원에서 사용되는 바, 용어 "치료하다(treat)", "치료(treatment)" 또는 "치료하는"은 부분적으로 또는 완벽하게 특정한 질환, 장애 및/또는 질병의 하나 이상의 증상 또는 특징을 경감시키고, 개선시키고, 완화시키고, 억제하고, 예방하고, 발병을 지연시키고, 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 빈도를 감소시키는 임의의 방법을 말한다. 질환의 징후를 보이지 않고/않거나 질환의 초기 징후만을 보이는 대상에게 질환과 관련된 병상이 생길 위험을 감소시킬 목적으로 치료가 시행될 수 있다.

특정 구현예의 상세한 설명

[0077] 본 발명은 무엇보다도, 단백질 치료제로서 폴리스타틴에 기초하여, 듀시엔형 근이영양증(DMD) 및/또는 베커형(Becker) 근이영양증을 포함하여 근이영양증을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 DMD의 적어도 하나의 증상 또는 특징이 강도, 중증도, 또는 빈도에서 감소하거나 발병이 지연되도록 DMD를 앓고 있거나 이에 취약한 개인에게 재조합 폴리스타틴 용합 단백질의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 DMD를 치료하는 방법을 제공한다.

[0078] 본 발명의 다양한 형태는 다음의 섹션들에서 상술되고 있다. 섹션의 사용은 본 발명을 제한하는 것을 의미하지 않는다. 각 섹션은 본 발명의 임의의 형태에 적용될 수 있다. 본 명세서에서, 달리 진술되지 않는 한, "또는(or)"은 "및/또는(and/or)"을 의미한다.

듀시엔형 근이영양증(DMD)

[0080] DMD는 신체 전체의 기능과 관련된 근육의 소실 및 근육의 점진적인 퇴보가 특징인 질병이다. 본 발명은 근육 재생과 DMD와 연관된 섬유증, 염증 및 기타 증상 또는 특징을 치료하고 다양한 근조직에서의 다른 근이영양증을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이 고려된다. 일부 구현예에서, 대상에서 제공된 방법 및 조성물의 사용은 상기 대상에서 섬유증 및/또는 괴사의 감소를 가져온다.

근조직

[0082] 동물에는 두 개의 주요한 형태의 근조직이 있다 - 가로무늬근과 민무늬근 본원에서 사용되는 바, 용어 "가로무늬근"은 반복되는 근절을 포함하는 근조직을 말한다. 가로무늬근은 가로무늬근의 몇몇 특성을 가지지만 수의적 조절하에 있지 않은 심장근과 같은 일부 예외가 있지만, 대체로 수의적 조절 하에 있고 골격에 붙어있는 경향이 있다. 일반적으로, 가로무늬근은 신체의 자발적 움직임을 허용하고, 네갈래근, 장딴지근, 두갈래근, 세갈래근, 등세모근, 어깨세모근, 및 많은 기타 근육을 포함하는 주요 근육 군을 포함한다. 가로무늬근은 매우 긴 경향이 있고, 많은 가로무늬근은 독립적으로 작용할 수 있다. 하지만, 일부 가로무늬근은 입, 항문, 심장 및 식도의 윗

부분에 있는 근육들을 포함해서, 골격에 붙어있지 않는다.

[0083] 반면에, 민무늬근은 매우 다른 구조를 갖는다. 골격에 붙어있는 일련의 긴 근육 대신에, 민무늬근은 민무늬근 세포 사이의 기계적 결합으로 연속적인 판상(sheet)으로 조직되는 경향이 있다. 민무늬근은 종종 중공 기관(hollow organs)의 벽에 위치하고 보통 수의적 조절하에 있지 않는다. 특정한 장기의 내벽을 이루는 민무늬근은 동일한 부하를 지고 동시에 수축해야 한다. 민무늬근은 적어도 부분적으로 자세나 압력의 변화 및/또는 동작에 의해 발생된 중공 기관 상의 부하의 변화를 다루도록 기능한다. 이러한 두가지 역할은 민무늬근이 가로무늬근처럼 수축할 수 있어야 할 뿐 아니라, 지속적인 부하에서도 기관의 크기를 유지하도록 강직성 수축을 할 수 있어야함을 의미한다. 민무늬근의 예는 혈관, 방광, 직장과 같은 위장관의 내벽이다.

[0084] 근육의 힘은 근육 세포의 수와 크기 및 그들의 해부학적 배열에 따라 달라진다. 기준의 근원섬유의 크기의 증가(비대) 및/또는 더 많은 근육 세포의 형성(증식(hyperplasia))에 의한 근섬유의 직경의 증가는 근육의 힘-생성 능력을 증가시킬 것이다.

[0085] 근육은 또한 위치나 기능에 따라 분류할 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 얼굴의 하나 이상의 근육, 저작을 위한 하나 이상의 근육, 혀 및 목의 하나 이상의 근육, 흉곽의 하나 이상의 근육, 어깨띠 및 팔의 하나 이상의 근육, 팔 및 어깨의 하나 이상의 근육, 하나 이상의 앞 뒤 아래팔 근육, 손의 하나 이상의 근육, 척주세움근의 하나 이상의 근육, 골반대 및 다리의 하나 이상의 근육, 및/또는 앞다리 및 발의 하나 이상의 근육을 겨냥한다.

[0086] 일부 구현예에서, 얼굴의 근육은 이에 제한되지는 않지만, 섬모체근, 흉채 확장근, 흉채 팔약근과 같은 안구내 근육; 쿠바퀴근육, 관자마루근, 등자근, 고막 긴장근과 같은 귀 근육; 눈살근, 코근, 콧구멍 확장근, 코중격내림근, 위입술콧방울ول림근과 같은 코 근육; 입꼬리올림근, 입꼬리내림근, 입둘레근과 같은 입 근육, 볼근, 큰광대근 및 작은광대근, 넓은목근, 위입술올림근, 아래입술내림근, 입꼬리당김근, 턱끌근, 및/또는 눈썹주름근을 포함한다.

[0087] 일부 구현예에서, 저작 근육은 이에 제한되지 않지만, 깨물근, 관자근, 안쪽날개근, 가쪽날개근을 포함한다. 일부 구현예에서, 혀 및 목의 근육은 이에 제한되지 않지만, 턱끌혀근, 복혀근, 입천장혀근, 목뿔혀근, 턱두힘살근, 복목뿔근, 턱목뿔근, 턱끌목뿔근, 어깨목뿔근, 복장목뿔근, 복장방폐근, 방폐목뿔근, 목빗근, 앞목갈비근, 중간목갈비근, 및/또는 뒤큈목갈비근을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 흉곽, 어깨띠 및 팔의 근육은 이에 제한되지 않지만, 빗장밑근, 큰가슴근, 작은가슴근, 배바깥빗근, 배속빗근, 배가로근, 횡격막, 바깥갈비사이근, 속갈비사이근, 앞톱니근, 등세모근, 어깨올림근, 큰마름근, 작은마름근, 넓은등근, 어깨세모근, 어깨밑근, 가시위근, 가시아래근, 큰원근, 작은원근, 및/또는 부리위팔근을 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 팔과 어깨의 근육은 이에 제한되지 않지만, 위팔 두갈래근-긴갈래, 위팔 두갈래근-짧은갈래, 위팔 세갈래근-긴갈래, 위팔 세갈래근-가쪽갈래, 위팔 세갈래근-안쪽갈래, 팔꿈치근, 원엎침근, 손뒤침근 및/또는 위팔근을 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 앞 뒤 아래팔의 근육은 이에 제한되지 않지만, 위팔노근, 노쪽손목굽힘근, 자쪽손목굽힘근, 긴손바닥근, 자쪽손목抨근, 긴노쪽손목抨근, 짧은노쪽손목抨근, 손가락抨근, 새끼抨근을 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 손의 근육은 이에 제한되지 않지만, 엄지두덩근, 짧은엄지벌립근, 짧은엄지굽힘근, 엄지맞섬근, 새끼두덩근, 새끼벌립근, 짧은새끼굽힘근, 새끼맞섬근, 바닥쪽뼈사이근, 등쪽뼈사이근, 및/또는 벌레근과 같은 손의 내인근육을 포함한다.

[0092] 일부 구현예에서, 척주세움근은 이에 제한되지 않지만, 목근, 가시근, 가장긴근, 및/또는 엉덩갈비근을 포함한다.

[0093] 일부 구현예에서, 골반대 및 다리의 근육은 이에 제한되지 않지만, 큰허리근, 엉덩근, 넓다리네모근, 긴모음근, 짧은모음근, 큰모음근, 두덩정강근, 넓다리빗근, 넓다리곧은근, 가쪽넓은근, 안쪽넓은근, 중간넓은근과 같은 넓다리네갈래근, 장딴지근, 긴종아리근(장비골근), 가자미근, 큰볼기근, 중간볼기근, 작은볼기근, 넓적다리뒤근육: 넓다리두갈래근: 긴갈래, 넓적다리뒤근육: 넓다리두갈래근: 짧은갈래, 넓적다리뒤근육: 반힘줄근, 넓적다리뒤근육: 반막근, 넓다리근막긴장근, 두덩근, 및/또는 앞정강근을 포함한다.

[0094] 일부 구현예에서, 앞다리 및 발의 근육은 이에 제한되지 않지만, 긴발가락抨근, 긴엄지抨근, 짧은종아리근, 장딴지빗근, 뒤정강근, 긴엄지굽힘근, 짧은발가락抨근, 엄지抨근, 짧은엄지굽힘근, 새끼벌립근,

새끼굽힘근, 새끼맞섬근, 짧은발가락펴근, 발의 벌레근, 발바닥네모근 또는 족저방형근, 짧은발가락굽힘근, 등쪽뼈사이근, 및/또는 바닥쪽뼈사이근을 포함한다.

[0095] 예시적인 근육 표적을 표 1에 요약한다.

[0096] [표 1] 표적 근육

눈둘레근			
안구내: 섬모체근, 홍채 확장근, 홍채 팔약근			
귀: 귓바퀴근육, 관자마루근, 등자근, 고막 긴장근			
코: 눈살근, 코근, 콧구멍 확장근, 코충격내림근, 위입술콧방울올림근			
입: 입꼬리를올림근, 입꼬리내림근, 입둘레근			
볼근	큰광대근 및 작은광대근	넓은목근	위입술올림근
아래입술내림근	입꼬리당김근	턱끌근	눈썹주름근
팔꿈치근	원엎침근	손뒤침근	위팔근
저작 근육			
깨물근	관자근	안쪽날개근	가쪽날개근
혀 및 목의 근육			
턱끌혀근	붓혀근	입천장혀근	목뿔혀근
턱두힘살근	붓목뿔근	턱목뿔근	턱끌목뿔근
어깨목뿔근	복장목뿔근	복장방패근	방패목뿔근
목빛근	앞목갈비근	중간목갈비근	뒤목갈비근
흉곽, 어깨띠 및 팔의 근육			
빗장밑근	큰가슴근	작은가슴근	배곧은근
배바깥빗근	배속빗근	배가로근	횡격막
바깥갈비사이근	속갈비사이근	앞톱니근	등세모근
어깨올림근	큰마름근	작은마름근	넓은등근
어깨세모근	어깨밑근	가시위근	가시아래근
큰원근	작은원근	부리위팔근	
팔과 어깨			
위팔 두갈래근-긴갈래	위팔 두갈래근-짧은갈래	위팔 세갈래근-긴갈래	위팔 세갈래근-가쪽갈래
위팔 세갈래근-안쪽갈래	팔꿈치근	원엎침근	손뒤침근
위팔근			

[0097]

아래팔 근육: 앞과 뒤			
위팔노근	노쪽손목굽힘근	자쪽손목굽힘근	긴손바닥근
자쪽손목펴근	긴노쪽손목펴근	짧은노쪽손목펴근	손가락펴근
새끼펴근	척주세움근: 목근	척주세움근: 가시근	척주세움근: 가장 긴근
척주세움근: 엉덩갈비근			
손의 내인근육: 엄지두덩근, 짧은엄지벌림근, 짧은엄지굽힘근, 및 엄지맞섬근			
손의 내인근육: 새끼두덩근, 새끼벌림근, 짧은새끼굽힘근, 및 새끼맞섬근			
손의 내인근육: 바닥쪽뼈사이근, 등쪽뼈사이근 및 벌레근			
골반대 및 다리의 근육			
엉덩허리근: 큰허리근	엉덩허리근: 엉덩근	넙다리네모근	긴모음근
짧은모음근	큰모음근	두덩정강근	넙다리빛근
넙다리네갈래근: 넙다리꼴은근	넙다리네갈래근: 가쪽넓은근	넙다리네갈래근: 안쪽넓은근	넙다리네갈래근: 중간넓은근
장판지근	긴종아리근(장비골근)	가자미근	큰볼기근
중간볼기근	작은볼기근	넓적다리뒤근육: 넙다리두갈래근: 긴갈래	넓적다리뒤근육: 넙다리두갈래근: 짧은갈래
넓적다리뒤근육: 반힘줄근	넓적다리뒤근육: 반막근	넙다리근 막긴장근	두덩근
앞정강근			
앞다리 및 발의 근육			
긴발가락펴근	긴엄지펴근	짧은종아리근	장판지빛근
뒤정강근	긴엄지굽힘근	짧은발가락펴근	짧은엄지펴근
엄지벌림근	짧은엄지굽힘근	새끼벌림근	새끼굽힘근
새끼맞섬근	짧은발가락펴근	발의 벌레근	발바닥네모근 또는 족저방형근
짧은발가락굽힘근	등쪽뼈사이근	바닥쪽뼈사이근	

[0098]

근이영양증

[0099]

근이영양증은 동작의 쇠약 및 장애를 초래하는 근육의 퇴행을 일으키는 한 무리의 유전 질환이다. 모든 근이영양증의 중심 특징은 사실상 점진적이라는 것이다. 근이영양증은 이에 제한되지 않지만 다음을 포함한다: 듀시엔형 근이영양증(DMD), 베커형 근이영양증, 에머리-드라이푸스(Emery-Dreifuss) 근이영양증, 얼굴어깨위팔(Facioscapulohumeral) 근이영양증, 팔다리이음(limb-girdle) 근이영양증, 근긴장성 이영양증 1형의 선천성 형태를 포함하는 근긴장성 이영양증 1형 및 2형. 증상은 일부 또는 전체 근육이 침범되는 근이영양증의 유형에 따라 다를 수 있다. 근이영양증의 대표적인 증상은 근육 운동 능력의 발달 지연, 하나 이상의 근육근 사용 곤란, 삼키거나 말하거나 먹는 것 곤란, 침흘림, 눈꺼풀 처짐, 잦은 넘어짐, 성인으로 근육이나 근육군의 힘의 상실, 근육 크기의 상실, 몸의 변화된 생체역학이나 쇠약으로 인한 보행 문제, 근비대, 근가비대(muscle pseudohypertrophy), 근육의 지방 침투, 비-수축 조직으로 근육 대체(예컨대, 근육 섭유증), 근육 괴사 및/또는 인지 또는 행동 장애/정신 지체를 포함한다.

[0101]

근이영양증에 대한 알려진 치유책이 없지만, 증상 및 질환 모두를 완화하는 요법을 포함하는 몇몇 보조적 치료법이 사용된다. 코르티코스테로이드, 물리 치료, 교정 장치, 훈체어, 또는 ADL 및 폐 기능을 위한 다른 보조적

의학 장치가 근이영양증에 사용된다. 심박 조절기가 근긴장성 이영양증에서 심장 부정맥으로 인한 갑작스러운 사망을 예방하기 위해 사용된다. 근긴장증(이완 불능)의 증상을 개선시키는 항-근긴장증 제제는 맥실리틴(mexilitine), 및 일부 경우는 페니토인(phenytoin), 프로카인아미드(procainamide), 및 퀴닌(quinine)을 포함한다.

[0102] 듀시엔형 근이영양증

[0103] 듀시엔형 근이영양증(DMD)은 근육의 퇴행 및 궁극적으로 사망을 초래하는 열성 X-연관형의 근이영양증이다. DMD는 몸쪽 근육의 약화, 비정상적인 걸음걸이, 장딴지(종아리)근육의 가비대 및 증가된 크레아틴 인산화효소(creatine kinase, CK)가 특징이다. 많은 DMD 환자들은 증상/징후가 전형적으로 보다 명확해지는 때인 약 5세경에 진단된다. 발병된 개인은 전형적으로 10세 내지 13세에 보행이 정지되고 심혈관 기능장애로 인해 20대 중반 내지 후반 전에 또는 후에 사망한다.

[0104] DMD 장애는 세포막의 디스트로글리칸 복합체(DGC)에 구조적 안정성을 제공하는 근조직 내의 중요한 구조적 구성 인자인 디스트로핀 단백질을 코딩하고 X염색체 상에 위치하는 디스트로핀 유전자의 돌연변이에 의해 발생된다. 디스트로핀은 내부 세포질 액틴 필라멘트 네트워크와 세포외기질을 결합시키고, 근섬유에 물리적 힘을 제공한다. 따라서, 디스트로핀의 변형 또는 부재는 비정상적인 근초마 찢어짐과 근섬유의 괴사를 초래한다. 두 성별 모두 돌연변이를 지닐 수 있지만, 여성은 이 질환의 심각한 징후를 거의 보이지 않는다.

[0105] DMD의 주요 증상은 근육 소모와 연관된 근육 쇠약이며 전형적으로 수의근에 우선 발생하고, 특히 엉덩이, 골반 부위, 허벅지, 어깨 및 종아리 근육들에 발생한다. 근육 쇠약은 또한 팔, 목, 및 다른 부위에 일어난다. 종아리가 종종 커진다. 징후 및 증상들은 보통 6세 이전에 나타나고 유아기에 일찍 나타날 수도 있다. 다른 육체적 증상들은 이에 제한되지 않지만, 독립적인 보행 능력 지연, 보행, 걸음마 또는 달리기의 점진적인 곤란, 및 궁극적인 보행 능력 상실(보통 15세 경); 잦은 넘어짐; 피로; 운동 능력(달리기, 뛴(hopping), 점프)의 곤란; 엉덩-굽힘 근육의 단축을 초래하는 요추 전만 증가; 근섬유의 단축 및 결합 조직에서의 섬유증의 발생으로 인한 발뒤꿈치 힘줄의 구축(contracture) 및 넓적다리뒤근육의 기능 장애; 근섬유 변형; 근조직을 지방 및 결합 조직으로 대체하여 발생되는 혀 및 종아리 근육의 가비대(커짐); 신경행동 장애(예컨대, ADHD), 학습 장애(난독증), 및 특정 인지 능력(특히, 단기 언어적 기억)의 비-점진적 약화의 보다 높은 위험; 골격 변형(일부 경우에 척추 측만증 포함)을 포함한다.

[0106] 재조합 폴리스타틴 단백질

[0107] 본원에서 사용되는 바, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 실질적인 생물학적 활성을 보유한 임의의 야생형 및 변형 폴리스타틴 단백질(예컨대, 아미노산 돌연변이, 결실, 삽입 및/또는 융합 단백질이 있는 폴리스타틴 단백질)을 포함한다. 전형적으로, 재조합 폴리스타틴 단백질은 재조합 기술을 사용하여 제조된다. 하지만, 천연 원료 또는 화학적으로 합성된 것으로부터 정제된 폴리스타틴 단백질(야생형 또는 변형)이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 전형적으로, 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 약 12시간 이상, 약 18시간 이상, 약 24시간 이상, 약 36시간 이상, 약 2일 이상, 약 2.5일 이상, 약 3일 이상, 약 3.5일 이상, 약 4일 이상, 약 4.5일 이상, 약 5일 이상, 약 5.5일 이상, 약 6일 이상, 약 6.5일 이상, 약 7일 이상, 약 7.5일 이상, 약 8일 이상, 약 8.5일 이상, 약 9일 이상, 약 9.5일 이상, 또는 약 10일 이상의 생체내 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 0.5일 내지 10일, 1일 내지 10일, 1일 내지 9일, 1일 내지 8일, 1일 내지 7일, 1일 내지 6일, 1일 내지 5일, 1일 내지 4일, 1일 내지 3일, 2일 내지 10일, 2일 내지 9일, 2일 내지 8일, 2일 내지 7일, 2일 내지 6일, 2일 내지 5일, 2일 내지 4일, 2일 내지 3일, 2.5일 내지 10일, 2.5일 내지 9일, 2.5일 내지 8일, 2.5일 내지 7일, 2.5일 내지 6일, 2.5일 내지 5일, 2.5일 내지 4일, 3일 내지 10일, 3일 내지 9일, 3일 내지 8일, 3일 내지 7일, 3일 내지 6일, 3일 내지 5일, 3일 내지 4일, 3.5일 내지 10일, 3.5일 내지 9일, 3.5일 내지 8일, 3.5일 내지 7일, 3.5일 내지 6일, 3.5일 내지 5일, 3.5일 내지 4일, 4일 내지 10일, 4일 내지 9일, 4일 내지 8일, 4일 내지 7일, 4일 내지 6일, 4일 내지 5일, 4.5일 내지 10일, 4.5일 내지 9일, 4.5일 내지 8일, 4.5일 내지 7일, 4.5일 내지 6일, 4.5일 내지 5일, 5일 내지 10일, 5일 내지 9일, 5일 내지 8일, 5일 내지 7일, 5일 내지 6일, 5.5일 내지 10일, 5.5일 내지 9일, 5.5일 내지 8일, 5.5일 내지 7일, 5.5일 내지 6일, 6일 내지 10일, 7일 내지 10일, 8일 내지 10일, 9일 내지 10일의 생체내 반감기를 갖는다.

[0108] 폴리스타틴(FS)은 뇌하수체 세포의 여포 자극 호르몬(FSH) 분비를 억제할 수 있는 단백질 인자로서, 여포액으로부터 최초 분리하였다. FS는 액티빈의 결합 및 중화를 통해 적어도 부분적으로 FSH에 영향을 가한다.

- [0109] FS는 적어도 세 개의 동형이 있다: FS288, FS303 및 FS315 (**표 3**). 전장 FS315 단백질은 엑손 6에 의해 인코딩된 산성 26-잔기 C-말단 꼬리를 포함한다(서열번호 2, C-말단 꼬리가 한 줄로 밑줄 그어져 있다). 일부 예에서, FS315 동형은 신호전달 서열을 포함할 수 있다(서열번호 1, 신호전달 서열은 볼드 및 이탤릭체로 표시되어 있다). FS288 동형은 C-말단에서 대체 스플라이싱을 통해 제조되고, 따라서 엑손 5로 끝난다(서열번호 5). 폴리스타틴 단백질은 앤티빈 결합에 중요한 소수성 잔기를 포함하는 63 아미노산 N-말단 영역으로 구성되는 독특한 구조를 가지고, 단백질의 주요 부분(예를 들어, 서열번호 2에 나타낸 잔기 64-288)이 대략 73-75 아미노산 각각의 세 개의 10-시스테인 FS 도메인을 포함한다. N-말단에서 C-말단까지의 이러한 10-시스테인 도메인은 각각 도메인 1, 도메인 2, 도메인 3(즉, FSD1, FSD2, FSD3)으로 지칭된다. FS288은 헤파린 결합 도메인의 존재로 인해 조직 결합되는 경향이 있는 한편, FS315는 어쩌면 헤파린 결합 도메인이 연장된 C-말단에 의해 가려지기 때문에, 순환 형태가 되는 경향이 있다. FS303(서열번호 4)은 FS315로부터 C-말단 도메인의 단백질 가수분해 절단에 의해 제조되는 것으로 생각된다. 일부 예에서, FS303 동형은 신호전달 서열을 포함할 수 있다(서열번호 3, 신호전달 서열은 볼드체 및 이탤릭체로 표시되어 있다). FS303의 세포 표면 결합은 FS288과 FS315의 중간 수준이다.
- [0110] 헤파린 결합 도메인 또는 서열(예컨대, HBS)은 FS315의 잔기 75-86에 상응하는 아미노산을 포함하고, 예를 들어, 서열번호 2에 나타낸 바와 같이 FSD1 내에 있다. HBS는 두 줄로 밑줄 그어 표시한다. FS303과 FS288 단백질은 또한 상응하는 아미노산에 HBS를 포함한다(역시 두 줄로 밑줄 그어 표시). 이 영역 내에 아미노산의 돌연변이, 결실 또는 치환은 헤파린 결합을 감소 또는 파괴할 수 있고 이로써 제거(clearance)를 감소시키고 치료적 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 반감기를 개선한다.
- [0111] 일부 구현예에서, HBS 내에 적어도 하나 이상의 아미노산을 보다 적은 양전하를 갖는 아미노산으로 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질의 헤파린 결합 친화도가 감소하게 한다. 일부 구현예에서, HBS 내에 적어도 하나 이상의 아미노산을 보다 많은 중성 전하 또는 음전하를 갖는 아미노산으로 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질의 헤파린 결합 친화도가 감소하게 한다. 일부 구현예에서, 감소된 전하를 갖는 아미노산으로 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질의 헤파린 결합 친화도가 감소하게 한다. 일부 구현예에서, HBS 내에 존재하는 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하 또는 감소된 전하를 갖는 아미노산으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질의 헤파린 결합 친화도가 감소하게 한다. 일부 구현예에서, HBS 내에 존재하는 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하 또는 감소된 전하를 갖는 아미노산으로 1, 2, 또는 3개 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질의 헤파린 결합 친화도가 감소하게 한다. 일부 구현예에서, HBS 내의 하나 초파의 아미노산을 보다 적은 양전하 아미노산, 중성 아미노산, 음전하 아미노산 또는 감소된 전하 아미노산으로 치환하는 것은 결과적으로 치환이 이루어진 아미노산 양에 상응하는 헤파린 결합을 점진적으로 감소하게 한다. 예를 들어, HBS 내에 3개의 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하, 또는 감소된 전하 아미노산을 갖는 아미노산으로 치환하는 것은 HBS 내에 단지 2개의 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하, 또는 감소된 전하 아미노산을 갖는 아미노산으로 치환하는 것과 비교하여 재조합 폴리스타틴 단백질에 보다 적은 헤파린 결합을 가져온다. 예를 들어, HBS 내에 2개의 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하, 또는 감소된 전하 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하, 또는 감소된 전하 아미노산을 갖는 아미노산으로 치환하는 것은 HBS 내에 단지 1개의 아미노산을 보다 적은 양전하, 중성 전하, 보다 많은 음전하, 또는 감소된 전하 아미노산을 갖는 아미노산으로 치환하는 것과 비교하여 재조합 폴리스타틴 단백질에 보다 적은 헤파린 결합을 가져온다.
- [0112] 당업자라면 특정 아미노산이 다른 아미노산에 비해 더 적은 양전하를 갖거나, 중성이거나, 음전하를 갖거나 감소된 전하를 갖는다는 것을 인정할 것이다. 아미노산은 아미노산의 등전점에 의해 나타내어지는 순전하에 기초하여 분리될 수 있다. 등전점은 아미노산 분자의 순전하가 0인 pH이다. $pH > pI$ 일 때, 아미노산은 순음전하를 갖고, $pH < pI$ 일 때, 아미노산은 순양전하를 갖는다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질에 대해 측정된 pI 값은 약 3 내지 9(예컨대, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 및 9)이고 그 사이의 임의의 값이다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질에 대해 측정된 pI 값은 약 4 내지 7(예컨대, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0)이고 그 사이의 임의의 값이다. 아미노산의 예시적 등전점은 하기 표 2에 나타낸다. 일반적으로 양전기로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 예를 들어 아르기닌(R), 히스티딘(H) 및 리신(K)을 포함한다. 음전기로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 예를 들어, 아스파르트산(D) 및 글루탐산(E)을 포함한다. 극성을 갖는 아미노산은 예를 들어, 세린(S), 트레오닌(T), 아스파라긴(N), 글루타민(Q) 및 시스테인(C), 티로신(Y) 및 트립토판(W)을 포함한다. 비극성 아미노산은 예를 들어, 알라닌(A), 발린(V), 이소루신(I), 루신(L), 메티오닌(M), 페닐알라닌(F), 글리신(G) 및 프롤린(P)을 포함한다.

[0113]

일부 구현예에서, HBS 내의 점 돌연변이(point mutations)는 HBS내의 하나 이상의 리신(K)잔기의 하나 이상의 치환을 포함한다. 예를 들어 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5)의 리신 잔기가 폴리스타틴 폴리펩티드의 HBS 내에 또 다른 아미노산 대신 치환된다. HBS는 FS315의 잔기 75-86, 즉, 잔기 KKCRMNKKNKPR에 상응하는 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 글루탐산(E) 및/또는 아스파르트산(D)과 같은 하나 이상의 음으로 하전된 아미노산을 리신(K) 아미노산 대신 치환하는 것은 결과적으로 pI 이동이라고 알려진, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 전체 전하를 변화시킨다. 일부 구현예에서, 폴리스타틴 분자의 전체 전하의 변화는 생체내 제거 및 반감기를 개선시킨다. 하나의 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 전체 전하의 변화는 생체내 제거를 느리게 한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 글루탐산(E) 및/또는 아스파르트산(D)과 같은 하나 이상의 음으로 하전된 아미노산을 하나 이상의 리신(K) 아미노산 대신 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 전체 전하를 변화시킨다. 일부 구현예에서, 예를 들어 글루탐산(E) 및/또는 아스파르트산(D)과 같은 하나 이상의 음으로 하전된 아미노산을 하나 이상의 리신(K) 아미노산 대신 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드가 발현되는 동안 고분자량 종의 양을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 예를 들어 글루탐산(E) 및/또는 아스파르트산(D)과 같은 하나 이상의 음으로 하전된 아미노산을 하나 이상의 리신(K) 아미노산 대신 치환하는 것은 결과적으로 재조합 폴리스타틴 폴리펩티드의 발현을 증가시킨다.

[0114]

[표 2] 아미노산 등전점

아미노산	한글자 약어	pI(등전점)
알라닌	A	6.0
아르기닌	R	10.76
아스파라긴	N	5.41
아스파르트산	D	2.77
시스테인	C	5.07
글루탐산	E	3.22
글루타민	Q	5.65
글리신	G	5.97
히스티딘	H	7.59
이소류신	I	6.02
류신	L	5.98
리신	K	9.74
메티오닌	M	5.74
페닐알라닌	F	5.48
프롤린	P	6.30
세린	S	5.58
트레오닌	T	5.60
트립토판	W	5.89
티로신	Y	5.66
발린	V	5.96

[0115]

[0116]

FS는 미오스타틴과 액티빈 모두를 생체외 억제하고 이 억제가 마우스에서 생체내 근비대를 초래할 수 있음을 보였다(Lee et al., *Regulation of Muscle Mass by Follistatin and Activins*, (2010), Mol. Endocrinol., 24(10): 1998-2008; Gilson et al., *Follistatin Induces Muscle Hypertrophy Through Satellite Cell*

Proliferation and Inhibition of Both Myostatin and Activin, (2009), J. Physiol. Endocrinol., 297(1):E157-E164). 특정 이론을 고수하길 원치 않으면서, 이 관찰된 효과는 적어도 부분적으로 FS가 미오스타틴과 액티빈에 의해 Smad2/3 경로의 활성화를 방지하기 때문일 수 있다. Smad2/3 경로의 활성화가 근육 성장의 음성 조절을 초래할 수 있음을 나타내었다(Zhu et al., *Follistatin Improves Skeletal Muscle Healing After Injury and Disease Through an Interaction with Muscle Regeneration, Angiogenesis, and Fibrosis*, (2011), Musculoskeletal Pathology, 179(2):915-930).

[0117] 전형적인 야생형 또는 자연-발생 인간 FS315, FS303 및 FS288 단백질의 아미노산 서열을 표3에 나타낸다.

[0118] [표 3] 예시적 인간 폴리스타틴 동형

동형	폴리스타틴 동형 서열
신호전달 서열이 있는 FS315	MVRARHQPGGLCLLLLLCQFMEDRSAQAGNCWLRQAKNGRCQVLYKT ELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCEN VDCGP <u>GKKCRMNKKNKPRCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGKTYRNECAL LKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCUTCN RICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSAHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKS CEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVCA SDNATYAS ECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQDYSFPISSILEW (서열번호 1)
FS315	GNCWLRQAKNGRCQVLYKT SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFK WMIFNGGAPNCIPCKETCEN VDCGP <u>GKKCRMNKKNKPRCV</u> CAPDCSNIT WKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKT CRDVFCP GSSTCVVDQTNNAYCUTCN RICPEPASSEQYL CGNDGVTYSSAHLRKAT TCLLGRSIGLAYEGKCIKAKS CEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDEL CPDSKSDEPVCA SDNATYAS ECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCNSISED TEEEEEEDEDQDYSFPISSILEW(서열번호 2)
신호전달 서열이 있는 FS303	MVRARHQPGGLCLLLLLCQFMEDRSAQAGNCWLRQAKNGRCQVLYKT ELSKEECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNGGAPNCIPCKETCEN VDCGP <u>GKKCRMNKKNKPRCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGKTYRNECAL LKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCUTCN RICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSAHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKS CEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVCA SDNATYAS ECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEEEDEDQ(서열번호 3)

[0119]

FS303	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFK WMIFNNGAPNCIPCKETCENVD CGPGKKCRMNNKPRCV CAPDCSNIT WKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF GSSTCVVDQTNNAYCVCN RICPEPASSE QYLCGNDGVTYSSACHLRKA TCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDEL CPDSKSDEPV CASDNATY ASECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCNSISED TEEEEEDEDQ(서열번호 4)
신호전달 서열이 있는 FS288	MVRARHQPGGLCLLLLLLCQFMEDRSAQAGNCWLRQAKNGRCQVLYKT ELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNGAPNCIPCKETCEN VDCGPGKKCRMNNKPRCVCAPDCSNIT WKGPVCGLDGKTYRNECAL LKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF GSSTCVVDQTNNAYCVCN RICPEPASSE QYLCGNDGVTYSSACHLRKA TCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDEL CPDSKSDEPV CASDNATY ASECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCN(서열번호 119)
FS288	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFK WMIFNNGAPNCIPCKETCENVD CGPGKKCRMNNKPRCV CAPDCSNIT WKGPVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF GSSTCVVDQTNNAYCVCN RICPEPASSE QYLCGNDGVTYSSACHLRKA TCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRRCSLCDEL CPDSKSDEPV CASDNATY ASECAMKEAACSSGVILLEVKHSGSCN(서열번호 5)

[0120]

[0121]

따라서, 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS315이다(서열번호 1 또는 서열번호 2). 본원에 개시된 바와 같이, 서열번호 2는 인간 폴리스타틴 단백질에 대한 표준 아미노산 서열을 나타낸다. 일부 구현예에서, 폴리스타틴 단백질은 FS303과 같은 스팡레이스(splice) 동형 또는 단백질 가수 분해 변형일 수 있다(서열번호 3 또는 서열번호 4). 일부 구현예에서, 폴리스타틴 단백질은 FS288과 같은 스팡레이스(splice) 동형일 수 있다(서열번호 5). 일부 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 야생형 또는 자연-발생 단백질의 상동체 또는 유사체일 수 있다. 예를 들어, 인간 야생형 또는 자연-발생 폴리스타틴 단백질의 상동체 또는 유사체는 실질적인 폴리스타틴 단백질 활성(예컨대, 미오스타틴 또는 액티빈 억제)을 유지하면서, 야생형 또는 자연-발생 폴리스타틴 단백질과 비교하여 하나 이상의 아미노산 또는 도메인 치환, 결실, 및/또는 삽입을 포함할 수 있다(예컨대, 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5). 따라서 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS315 폴리스타틴 단백질(서열번호 1)과 실질적으로 상동이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 1과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동인 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS315 폴리스타틴 단백질(서열번호 1)과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 1과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0122]

일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS315 폴리스타틴 단백질(서열번호 2)과 실질적으로 상동이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 2와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동인 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS315 폴리스타틴 단백질(서열번호 2)과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 2와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0123]

일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS303 폴리스타틴 단백질(서열번호 3)과 실질적으로 상동이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 3과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동인 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS303 폴리스타틴 단백질(서열번호 3)과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 3과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

은 서열번호 3과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0124] 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS303 폴리스타틴 단백질(서열번호 4)과 실질적으로 상동이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 4와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동인 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS303 폴리스타틴 단백질(서열번호 4)과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 4와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0125] 따라서 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS288 폴리스타틴 단백질(서열번호 5)과 실질적으로 상동이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동인 아미노산 서열을 가진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 인간 FS288 폴리스타틴 단백질(서열번호 5)과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 서열번호 5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0126] 인간 폴리스타틴 단백질의 상동체 또는 유사체는 이러한 방법들을 종합하는 참조에 발견되는 바와 같이 당업자에게 알려진 폴리펩티드 서열을 변형하는 방법에 따라 제조될 수 있다. 당업자라면 인정할 것으로서, 일반적으로 두 개의 서열은 그들의 해당하는 위치에서 상동인 잔기들을 포함하는 경우 "실질적으로 상동"인 것으로 간주된다. 상동인 잔기는 동일한 잔기일 수 있다. 대안으로, 상동인 잔기는 적절하게 유사한 구조적 및/또는 기능적 특징을 갖는 비-동일 잔기일 수 있다. 예를 들어, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 전형적으로 특정 아미노산들은 "소수성" 또는 "친수성" 아미노산으로서, 및/또는 "극성" 또는 "비극성" 측쇄들을 가지는 것으로서 분류된다. 하나의 아미노산을 동일한 유형의 또 다른 아미노산으로 치환하는 것은 종종 "상동성" 치환이라고 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산의 보존성 치환은 하기 그룹내의 아미노산 사이에 이루어진 치환을 포함한다: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; 및 (g) E, D. 일부 구현예에서, "보존성 아미노산 치환"은 아미노산 치환이 이루어진 단백질의 상대적 전하 또는 크기 특성을 변화시키지 않는 아미노산 치환을 말한다.

[0127] 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오티드 서열의 경우 BLASTN, 아미노산 서열의 경우 BLASTP, 갭(gapped) BLAST, 및 PSI-BLAST와 같은 시판되는 컴퓨터 프로그램에서 이용가능한 것들을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 이러한 대표적인 프로그램들은 Altschul, et al., Basic local alignment search tool, *J. Mol. Biol.*, 215(3): 403-410, 1990; Altschul, et al., *Methods in Enzymology*; Altschul, et al., "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997; Baxevanis, et al., *Bioinformatics : A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*, Wiley, 1998; and Misener, et al., (eds.), *Bioinformatics Methods and Protocols*(*Methods in Molecular Biology*, Vol. 132), Humana Press, 1999에 기술되어 있다. 상동인 서열을 확인하는 것에 추가하여, 상기에 언급된 프로그램들은 전형적으로 상동성의 정도 표시를 제공한다.

[0128] 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 야생형 인간 폴리스타틴 단백질과 비교하여 하나 이상의 아미노산 결실, 삽입 또는 치환을 포함한다. 예를 들어, 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 표 4에 제공된 바와 같이 아미노산 결실, 삽입 및/또는 치환을 포함할 수 있다. 예시적인 아미노산 결실, 삽입 및/또는 치환은 서열번호 2에 상응하는 FS315의 전형적인 예가 된다. 일부 구현예에서, 동일한 결실, 삽입 또는 치환이 신호전달 서열을 포함하는 FS315(예컨대, 서열번호 1), FS303(예컨대, 서열번호 3, 서열번호 4) 또는 FS288(예컨대, 서열번호 5)에 상응하는 위치에 존재할 수 있다.

[0129]

[표 4] 예시적 재조합 폴리스타틴 단백질

서열번호(돌연변이*의 표현)	예시적 재조합 폴리스타틴 단백질
서열번호 12(아미노산 75 내지 86의 결실; ^ ^로 표시된 중단점)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNG APNCIP CKETCENVDCPGCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKTYRNECALLKARCKEQPELE VQYQGR CKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNRICPEPASSEQYL CGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTG LRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGKKCLWDFKVGRRCSLCDELCP DSKSDEPVVCASDNATYASECAMKEAACSSGVLEV KHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 13(아미노산 75 내지 84의 결실 및 QSCVVVDQTGS의 삽입(서열번호 14)**)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNG APNCIPCKETCENVDCPGPGQSCVVDQTGSPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKTYR NECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNR CPEPASSEQYL CGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTG GKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVVCASDNATYASECAMKEAACSSGV LEV KHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 15(K(81,82)A)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNG APNCIPCKETCENVDCPGPKCRMNAANKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKTYR NECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNR ICPEPASSEQYL CGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTG GKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVVCASDNATYASECAMKEAACSSGV LEV KHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 16(K(78,81,82)A)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNG APNCIPCKETCENVDCPGPKACRMNAANKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKTYR NECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNR ICPEPASSEQYL CGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTG GKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVVCASDNATYASECAMKEAACSSGV LEV KHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 17(K82E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNNG APNCIPCKETCENVDCPGPKCRMNKENKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKTYR NECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNR ICPEPASSEQYL CGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTG GKKCLWDFKVGRRCSLCDELCPDSKSDEPVVCASDNATYASECAMKEAACSSGV LEV KHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW

[0130]

서열번호 18(K(75,76)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPGE E CRMNNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 19(K(76,82)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP G KCRM N E ENKPRCV C APDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 20(K(81,82)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP G KCRM N E ENKPRCV C APDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 21(K(76,81,82)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP G KCRM N E ENKPRCV C APDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 22 (K(76,81,82)E/V8 8E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP G KCRM N E ENKPR C EAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 23(K84E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP G KCRM N E ENKPRCV C APDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GT V SSACHLRKAT CLL GRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEV K HSGSCNS I SEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW

[0131]

서열번호 24 (K(76,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCECRMNNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 25 (K(82,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCKRMNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 26 (R78E/K84E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCKRMNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 27 (K(76,82,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCKRMNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 28(R78E/K82E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCKRMNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 29(R78E/K(82,84) E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKCKRMNKEPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW

서열번호 30(K76, 81)B)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPGKECRMNE <u>N</u> KNP ₁ PRCV ₂ CAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW
서열번호 31 (K82T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPGKKCRMNK <u>T</u> RCV ₁ CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW
서열번호 32(P85 T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPGKKCRMNK <u>T</u> RCV ₁ CAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW
서열번호 33 (R78N/N80T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPGKKCRMNK <u>N</u> M ₁ TKNK ₂ PRCV ₃ CAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW
서열번호 34 (R86N/V88T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPGKKCRMNK <u>N</u> M ₁ TKNK ₂ PRCV ₃ CAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW
서열번호 35 (K75N/C77T /K82 T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTEL SKEECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDGPG <u>N</u> KTRMN <u>T</u> NK ₁ PRCV ₂ CAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKE ₁ QPELEVQYQGRCKKT ₂ CRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA ₁ CLR ₂ KATCLLGRSIGL ₁ AYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV ₁ CASDNATY ₂ ASECAMKEAAC SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEW

[0133]

서열번호 36 (G74N/K76S) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPNK N CRMNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW
서열번호 37(G74N /K76T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPNK T CRMNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW
서열번호 38(G74N/K76T /F 85T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPNK T CRMNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW
서열번호 39 (C66S/K75N/C77 T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET E ENVDCGP N K T RMNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW
서열번호 40(C66A /K75N/C77T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET A ENVDCGP N K T RMNKKPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW
서열번호 101 (K75N/C77S/K82 T) #	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGP N K S RMN K T N KPRCVCAPDCSNITWKGPGVCGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGSSTCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSA CH RKAT CLL GRSIGL A EGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFP I SILEW

[0134]

서열번호 102 (C66S/K75N/C77S)#	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET S ENVDCPGPNK S RMNKKNKPRCVCAPDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 103 (C66A/K75N/C77S)#	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET A ENVDCPGPNK S RMNKKNKPRCVCAPDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 104 K(81,82)D	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKKCRMN D NKPRCV C APDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 105 K(76,81,82)D	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGK D CRMN D NKPRCV C APDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW
서열번호 106 K(76,82)D	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKEECCSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGK D CRMN K DNKPRCV C APDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEW

[0135]

* FS315 서열에 상응하는 아미노산의 넘버링(예컨대, 서열번호 2); 야생형 FS315 서열과 비교하여 아미노산 변화는 밑줄 쳐져 있다.

** QSCVVDQTGS의 교체는 *J Pharmacol Exp Ther* (2015) 354(2):238에 공개되었다. 이것은 실험 대조군으로 사용되었다.

과당화 변이(hyperglycosylation variant)

일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 N-X-T/S 공통배열(consensus sequence)을 갖는 HBS 영역의 과당화 돌연변이를 포함한다. N-X-T/S 공통배열은 당화 공통배열 모티프이고, 여기서 X는 Asn(N)과 Thr(T) 또는 Asn(N)과 Ser(S) 사이에 프롤린을 제외한 임의의 아미노산일 수 있다. 임의의 구현예에서, 당화 공통배열의 첨가는 혼파린 결합을 가리거나 손상시키거나 방지한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 야생형 인간 폴리스타틴 단백질 FS315, FS303 및 FS288의 66 내지 88 위치에 상응하는 표 5에 제공된 아미노산 서열을 포함한다(예컨대, 서열번호 2, 서열번호 4 또는 서열번호 5). 일부 구현예에서, 과당화 변이는 PK 변수를 개선시켰다. 일부 구현예에서, 과당화 변이는 pI(등전점)로 표시되는 전하의 순(net)변화를 가지지 않는다.

일부 구현예에서, 폴리스타틴 폴리펩티드 내에 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환은 HBS 내에 있다. 일부 구현예에서, 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환은 HBS의 N-말단 또는 C-말단의 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 내와 같이, HBS의 근처이거나 인접한다. 이론에 구속되기를 원치 않으면서, HBS 내, 근처 또는 인접한 변화가 혼파린 결합을 감소시킬 고려한다. 감소된 혼파린 결합이 예컨대, 생체내 혈청 반감기와 같은 재조합 단백질의 약동학 변수들을 개선시키는 것으로 여겨진다. 이론에 구속되기를 원치 않으면서, HBS 내, 근처 또는 인접한 변화가 면역원성(immunogenicity)을 감소시킬 수 있고 /있거나 재조합 단백질의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴의 증가된 발현은 K75D, K75E, K76D, K76E, K81D, K81E, K81D, 또는 K82E HBS 돌연변이 중 하나 이상에 존재한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴의 증가된 발현은 K82E HBS 돌연변이에 존재한다. 일부 구현예에서, HBS 내의 적어도 하나 이상의 아미노산 잔기(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)를 보다 적은 양전하를 갖는 적어도 하

나의 아미노산 잔기로 치환하는 것은 재조합 폴리스타틴 단백질로 헤파린 결합을 감소시킬 수 있다.

[0141] 일부 구현예에서, 폴리스타틴 폴리펩티드 내에 아미노산 치환은 헤파린 결합 영역 내의 공통 당화 부위를 도입한다(예컨대, K82T, P85T, R78N/N80T, R86N/V88T, K75N/C77T/K82T, G74N/K76S, G74N/K76T, G74N/K76T/P85T, C66S/K75N/C77T, C66A/K75N/C77T K75N/C77S/K82T, C66S/K75N/C77S, C66A/K75N/C77S). 아미노산(들)의 이어지는 당화는 헤파린 결합 도메인을 가리는 것이 예상되고 따라서 헤파린에 재조합 단백질의 결합을 감소시킨다. 글리칸의 존재는 또한 치환 아미노산(들)을 가리는 것이 기대되고 이로써 재조합 단백질에 의해 부여된 면역원성에 잠재적 증가를 어느 정도 조절하게 된다. 또한 과당화는 재조합 단백질의 용해성 및/또는 반감기를 개선시키는 것이 예상된다. 예시적인 과당화 변이는 표시된 바와 같이 표 4, 5 및 9에 나타낸다.

[표 5] 예시적인 FS 서열들

서열번호 (돌연변이*의 표현)	야생형 폴리스타틴*의 아미노산 66 내지 88에 상응하는 FS 서열
FS-WT 아미노산 66 내지 88 서열번호 107	CENVDCGPGKKCRMNNKPRCV
FSdelHBS(FSD2)(FS315; FS303; FS28 8) 서열번호 108	CENVDCGPGSTCVVDQTNNAYCV
FS315HBS(del75-86) 서열번호 109	<u>CENVDCGPG</u> -----CV
서열번호 41 FS315 delHBS/FST L-D2 아미노산 75 내지 84의 결실 및 QSCVVDQQTGS의 삽입(서열번호 14)**	CENVDCGPG <u>QSCVVDQ</u> T <u>GSPRCV</u>
서열번호 42 (K(81,82)A)	CENVDCGPGKKCRMNA <u>A</u> ANKPRCV
서열번호 43 (K(76,81,82)A)	CENVDCGPG <u>K</u> ACRMNA <u>A</u> ANKPRCV
서열번호 44 (K82E)	CENVDCGPGKKCRMN <u>K</u> ENKPRCV
서열번호 45 (K(75,76)E)	CENVDCGPG <u>E</u> ECRMNKKNKPRCV
서열번호 46 (K(76,82)E)	CENVDCGPG <u>K</u> E <u>CRMN</u> <u>K</u> ENKPRCV
서열번호 47 (K(81,82)E)	CENVDCGPGKKCRMN <u>E</u> ENKPRCV
서열번호 48 (K(76,81,82)E)	CENVDCGPG <u>K</u> E <u>CRMN</u> <u>E</u> ENKPRCV
서열번호 49 (K(76,81,82)E/V88E)	CENVDCGPG <u>K</u> E <u>CRMN</u> <u>E</u> ENKPR <u>E</u>
서열번호 50 (K84E)	CENVDCGPGKKCRMNKK <u>N</u> EPRCV
서열번호 51 (K(76,84)E)	CENVDCGPG <u>K</u> E <u>CRMN</u> <u>K</u> <u>N</u> EPRCV

[0143]

서열번호 52 (K82,84)E)	CENVDCGPGKKCRMNKE <u>N</u> EPRCV
서열번호 53 (R78E/K84E)	CENVDCGPGKKC <u>E</u> MNKKNEPRCV
서열번호 54 (K(76,82,84)E)	CENVDCGPGK <u>E</u> CRMNKENEPRCV
서열번호 55 (R78E/K82E)	CENVDCGPGKKC <u>E</u> MNK <u>E</u> NKPRCV
서열번호 56 (R78E/K(82,84)E)	CENVDCGPGKKC <u>E</u> MNK <u>E</u> N <u>E</u> PRCV
서열번호 57 (K(76,81)E)	CENVDCGPGK <u>E</u> CRMNE <u>E</u> NKPRCV
서열번호 58 (K82T)≠	CENVDCGPGKKCRMN <u>K</u> TNKPRCV
서열번호 59 (P85T)≠	CENVDCGPGKKCRMN <u>K</u> KNK <u>T</u> RCV
서열번호 60 (R78N/N80T)≠	CENVDCGPGKKC <u>N</u> M <u>T</u> KKNKPRCV
서열번호 61 (R86N/V88T)≠	CENVDCGPGKKCRMN <u>K</u> KNK <u>P</u> NC <u>T</u>
서열번호 62 (K75N/C77T/K82T)≠	CENVDCGPG <u>N</u> K <u>T</u> RMN <u>K</u> TNKPRCV
서열번호 63 (G74N/K76S)≠	CENVDCGPN <u>K</u> S <u>E</u> CRMNKKNKPRCV
서열번호 64 (G74N/K76T)≠	CENVDCGPN <u>K</u> T <u>E</u> CRMNKKNKPRCV

서열번호 65 (G74N/K76T/P85T)≠	CENVDCGPN <u>K</u> T <u>E</u> CRMNKKNK <u>T</u> RCV
서열번호 66 (C66S/K75N/C77T)≠	<u>S</u> ENVDCGPG <u>N</u> K <u>T</u> RMN <u>K</u> KNKPRCV
서열번호 67 (C66A/K75N/C77T)≠	<u>A</u> ENVDCGPG <u>N</u> K <u>T</u> RMN <u>K</u> KNKPRCV
서열번호 111 (K75N/C77S/K82T)≠	CENVDCGPG <u>N</u> K <u>S</u> RMN <u>K</u> TNKPRCV
서열번호 112 (C66S/K75N/C77S)≠	<u>S</u> ENVDCGPG <u>N</u> K <u>S</u> RMN <u>K</u> KNKPRCV
서열번호 113 (C66A/K75N/C77S)≠	<u>A</u> ENVDCGPG <u>N</u> K <u>S</u> RMN <u>K</u> KNKPRCV
서열번호 114 K(81,82)D	CENVDCGPGKKCRMN <u>D</u> DNKPRCV
서열번호 115 K(76,81,82)D	CENVDCGPGK <u>D</u> CRMN <u>D</u> DNKPRCV
서열번호 116 K(76,82)D	CENVDCGPGK <u>D</u> CRMN <u>K</u> DNKPRCV

[0144]

* FS315 서열에 상응하는 아미노산의 넘버링(예컨대, 서열번호 2); 아미노산 변화는 밑줄 쳐져 있다.

[0147]

** QSCVVDQTGS의 교체는 *J Pharmacol Exp Ther* (2015) 354(2):238에 공개되었다. 이것은 실험 대조군으로 사용되었다.

[0148]

과당화 변이.

[0149]

폴리스타틴 응합 단백질

[0150]

적합한 재조합 폴리스타틴 단백질이 응합 단백질 배치에 있을 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 본 발명에 적합

한 재조합 폴리스타틴 단백질은 예를 들어 폴리스타틴 단백질의 안정성, 효능 및/또는 전달을 강화 또는 증가시키거나, 면역원성을 감소시키거나 없애거나, 제거(clearance)함으로써 전형적으로 폴리스타틴의 치료 효능을 용이하게 할 수 있는 폴리스타틴 도메인과 또 다른 도메인 또는 모이어티 사이에 있는 융합 단백질일 수 있다. 폴리스타틴 융합 단백질에 대한 이와 같은 적합한 도메인 또는 모이어티는 이에 제한되지 않지만 Fc 도메인, XTEEN 도메인 또는 인간 알부민 융합을 포함한다.

[0151] Fc 도메인

일부 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 FcRn 수용체에 결합하는 Fc 도메인 또는 그의 부분을 포함한다. 비제한적인 예로서, 적합한 Fc 도메인은 IgG와 같은 면역글로불린 하위부류로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 IgM, IgA, IgD 또는 IgE로부터 유래된다. 특히 적합한 Fc 도메인은 인간 또는 인간화된 항체로부터 유래된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 변형된 인간 Fc 부분과 같이 변형된 Fc 부분이다.

일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 표 6에 제공된 아미노산 서열을 포함한다.

[표 6] 예시적인 FC 도메인

서열번호(표현)	Fc 도메인*
서열번호 6(야생형 인간 IgG1 Fc)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
서열번호 7(인간 IgG1 Fc-LALA)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
서열번호 8(인간 Ig G1 Fc-NHance)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQ KSLSLSPGK
서열번호 9(인간 Ig G1 Fc-LALA + N Hance)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQ KSLSLSPGK
서열번호 10	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
서열번호 11	KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

* EU 넘버링에 기초한 아미노산의 넘버링 LALA 및 NHance 돌연변이는 밑줄쳐져 있다.

일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10 또는 서열번호 11에 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 상동 또는 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 개선된 결합은 재조합 단백질의 연장된 혈청 반감기를 가져오는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 FcRn에 개선된 결합을 가져오는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함한다. FcRn에 개선된 결합에 영향을 주는 Fc 도메인 내의 다양한 돌연변이는 당업계에 알려져 있고 본 발명을 실행하기 위해 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은, EU 넘버링에 따른, 인간 IgG1

의 Thr 250, Met 252, Ser 254, Thr 256, Thr 307, Glu 380, Met 428, His 433 및/또는 Asn 434에 상응하는 하나 이상의 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은, EU 넘버링에 따른, 인간 IgG1의 L234, L235, H433 및 N434에 상응하는 하나 이상의 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0160] 재조합 융합 단백질의 Fc 부분은 전염증성 효과(pro-inflammatory effects)를 초래하는 Fc 수용체를 발현하는 세포를 표적할 수 있다. Fc 도메인에 있는 일부 돌연변이는 Fc 감마 수용체에 재조합 단백질의 결합을 감소시키고 이로써 효과 작용을 억제한다. 하나의 구현예에서, 효과 작용은 항체-의존성 세포-매개 세포 독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)이다. 예를 들어, 적합한 Fc 도메인은 L234A(Leu234Ala) 및/또는 L235A(Leu235Ala) (EU 넘버링)의 돌연변이를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, L234A 및 L235A 돌연변이는 또한 LALA 돌연변이로 지칭된다. 비제한적인 예로서, 적합한 Fc 도메인은 돌연변이 L234A 및 L235A (EU 넘버링)를 함유할 수 있다. L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하는 예시적 Fc 도메인 서열은 표 6에 있는 서열번호 7로 나타낸다.

[0161] 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 H433K(His433Lys) 및/또는 N434F(Asn434Phe) (EU 넘버링)의 돌연변이들을 함유할 수 있다. 비제한적인 예로서, 적합한 Fc 도메인은 돌연변이 H433K 및 N434F (EU 넘버링)를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, H433K 및 N434F 돌연변이는 또한 NHance 돌연변이로 지칭된다. 돌연변이 H433K 및 N434F를 포함하는 예시적 Fc 도메인 서열은 표 6에 있는 서열번호 8로 나타낸다.

[0162] 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 L234A(Leu234Ala), L235A(Leu235Ala), H433K(His433Lys) 및/또는 N434F(Asn434Phe) (EU 넘버링)의 돌연변이들을 함유할 수 있다. 비제한적인 예로서, 적합한 Fc 도메인은 돌연변이 L234A, L235A, H433k 및 N434F (EU 넘버링)를 함유할 수 있다. 돌연변이 L234A, L235A, H433K 및 N434F를 포함하는 예시적 Fc 도메인 서열은 표 6에 있는 서열번호 9로 나타낸다.

[0163] Fc 도메인에 포함될 수 있는 추가적인 아미노산 치환은 본원에 참조로서 포함되는 예컨대, 미국 등록특허 번호 제6,277,375호; 제8,012,476호; 및 제8,163,881호에 개시된 것들을 포함한다.

링커 또는 스페이서

[0165] 폴리스타틴 도메인은 Fc 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질은 폴리스타틴 도메인과 Fc 도메인을 연결하는 링커 또는 스페이서를 포함한다. 아미노산 링커 또는 스페이서는 일반적으로 두 개의 단백질 모이어티 사이에 알파-헬릭스와 같은 구조에 끼어들어가거나 유연하도록 설계된다. 링커 또는 스페이서는 상대적으로 짧을 수 있거나 길 수 있다. 전형적으로, 링커 또는 스페이서는 예를 들어 3-100(예컨대, 5-100, 10-100, 20-100 30-100, 40-100, 50-100, 60-100, 70-100, 80-100, 90-100, 5-55, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20) 아미노산 길이를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 또는 스페이서는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 아미노산 길이 이상이다. 전형적으로, 더 긴 링커는 입체 장애를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 글리신 및 세린 잔기의 혼합물을 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 링커는 트레오닌, 프롤린 및/또는 알라닌 잔기를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 링커는 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 10-15 아미노산 사이를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 ALEVLFQGP(서열번호 68)로 구성되는 링커가 아니다.

[0166] 비제한적인 예로서, 본 발명에 적합한 링커 또는 스페이서는 이에 제한되지 않지만,

[0167] GGG(서열번호 69);

[0168] GAPGGGGAAAAAGGGGGAP(GAG 링커, 서열번호 70); GAPGGGGAAAAAGGGGGAPGGGGAAAAAGGGGGAP(GAG2 링커, 서열번호 71); 및 GAPGGGGAAAAAGGGGGAPGGGGAAAAAGGGGGAPGGGGAAAAAGGGGGAP(GAG3 링커, 서열번호 72)를 포함한다.

[0169] 적합한 링커 또는 스페이서는 또한 상기 예시적 링커들, 예컨대, GAG 링커(서열번호 70), GAG2 링커(서열번호 71), 또는 GAG3 링커(서열번호 72)에 적어도 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상 상동이거나 동일한 아미노산 서열을 갖는 것들을 포함한다. 일부 구현예와 사용하기 적합한 추가적인 링커는 2012년 3월 2일에 출원된 미국특허 20120232021호에서 확인될 수 있고, 그의 개시는 본원에 전체

가 참조로서 포함된다.

[0170] 일부 구현예에서, 폴리스타틴 폴리펩티드를 Fc 도메인과 결합하되, 폴리스타틴 폴리펩티드가 그의 동족 리간드(예컨대, 액티빈 A, 미오스타틴, 헤파린 등) 중 임의의 것과 결합하는 능력에 실질적인 영향을 끼치지 않는 링커가 제공된다. 일부 구현예에서, 헤파린에 폴리스타틴 웨პ티드가 결합한 것이 폴리스타틴 폴리펩티드 단독인 것과 비교하여 변형되지 않도록 링커가 제공된다.

예시적인 폴리스타틴 융합 단백질

[0171] 특정한 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 폴리스타틴 폴리펩티드 및 Fc 도메인을 포함하되, 폴리스타틴 폴리펩티드는 야생형 인간 FS315 단백질(서열번호 1 또는 서열번호 2), FS303 단백질(서열번호 3 또는 서열번호 4) 또는 FS288(서열번호 5)에 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 폴리스타틴 폴리펩티드 및 Fc 도메인을 포함하되, 폴리스타틴 폴리펩티드는 야생형 인간 FS315 단백질(서열번호 1) 또는 FS315 단백질(서열번호 2)에 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 전형적으로, 적합한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 액티빈 A 및 미오스타틴에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 약 0.5-6일(예컨대, 약 0.5-5.5일, 약 0.5-5일, 약 1-5일, 약 1.5-5일, 약 1.5-4.5일, 약 1.5-4.0일, 약 1.5-3.5일, 약 1.5-3일, 약 1.5-2.5일, 약 2-6일, 약 2-5.5일, 약 2-5일, 약 2-4.5일, 약 2-4일, 약 2-3.5일, 약 2-3일) 범위의 생체내 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 적합한 재조합 폴리스타틴 융합 단백질은 약 2-10일(예컨대, 약 2.5-10일, 약 3-10일, 약 3.5-10일, 약 4-10일, 약 4.5-10일, 약 5-10일, 약 3-8일, 약 3.5-8일, 약 4-8일, 약 4.5-8일, 약 5-8일, 약 3-6일, 약 3.5-6일, 약 4-6일, 약 4.5-6일, 약 5-6일 범위) 범위의 생체내 반감기를 갖는다.

[0173] 비제한적인 예로서, 적합한 폴리스타틴 Fc 융합 단백질은 표 7에 나타난 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0174]

[표 7] 예시적인 폴리스타틴 응합 단백질

서열번호 (돌연변이 *의 표현)	예시적인 재조합 폴리스타틴-Fc 응합 단백질 #
서열번호 73(아미노 산 75 내지 86의 결 실; ^로 표시된 중 단점)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGCVCAPDCSNITWKGPCVGLDGKTYRNECALLKARC KEQPELEVQYQGR ^ ^ CKKTCDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVCNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACH LRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCP DSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDED QDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVV DVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFIPS DLAVEWESENQNPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPKG
서열번호 74(아미노 산 75 내지 84의 결 실 일 QSCVVDQQTGS의 삽입(서열번호 14)**	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGQSCVVDQTGSRPCVCAPDCSNITWKGPCVGLDGKT YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE AAGGP SVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVY ILPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFIPS DLAVEWESENQNPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPKG
서열번호 75(K(81,82)A)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSEECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCPGKKCRMNAANKPRCVCAPDCSNITWKGPCVGLDGK TYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCRDVFCPGSSTCVVDQTNNAYCVC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAACSS GVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE AAGGP SVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQVY ILPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFIPS DLAVEWESENQNPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPKG

[0175]

서열번호 76(K(76, 81,82)A)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>ACRMNA</u> <u>ANKP</u> RCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>GPSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>REEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 77(K82E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>EECRMN</u> KKP <u>RCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>PSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>EEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 78(K(75, 76)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>EECRMN</u> KKP <u>RCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>PSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>EEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>

서열번호 79(K(76, 82)B)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>ECRMN</u> K <u>ENK</u> P <u>RCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>PSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>EEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 80(K(81, 82)B)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>ECRMN</u> <u>EENK</u> P <u>RCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>PSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>EEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 81(K(76, 81,82)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWTEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK <u>ECRMN</u> <u>EENK</u> P <u>RCV</u> CAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCVT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>CP</i> CAPE <i>AAG</i> <i>PSVFLFPPPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVFNWYDGEVHN</i> AKTP <i>EEQYNSTYRVSVLVLH</i> QDWLN <i>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</i> REPQ <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</i> AVEWESENQ G PENNYK T TPVLDSDGSF <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>

[0177]

서열번호 82 (K(76.81,82)E/V88 B)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNE E ENKPRCECAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 83(K84E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNK N EPRCVAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 84 (K(76.84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNK N EPRCVAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>

[0178] 서열번호 85 (K(82,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNK N EPRCVAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 86 (R78E/K84E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNK N EPRCVAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
서열번호 87 (K(76,82,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKCECRMNK N EPRCVAPDCSNITWKGPVCGLDGKT YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCRDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCUTC NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRCSLCDELCPDSKSDEPVASCNDATYASECAMKEAACS SGVLLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISILEWDKTHTCP <i>C</i> PPCP <i>A</i> PE <i>A</i> <i>GG</i> <i>PSVFLFPPKPKDTLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR</i> <i>EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQP<i>RE</i>P<i>QV</i></i> <i>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS<i>DIAVEWESENQ</i>QP<i>PENNY</i>KTPPVLDSDGSF</i> <i>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>

[0179]

서열번호 88(R78E/ K82E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKKC MN <ins>K</ins> PRCVCAPDCSNITWKG V CGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A PE A <u>AGG</u> <u>PSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>EEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF</u> <u>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>
서열번호 89(R78E/ K(82,84)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKKC MN <ins>E</ins> PRCVCAPDCSNITWKG V CGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A PE A <u>AGG</u> <u>PSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>EEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF</u> <u>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>
서열번호 90(K(76, 81)E)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK K CRM M <ins>N</ins> K P R C V APDCSNITWKG V CGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A PE A <u>AGG</u> <u>PSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>EEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF</u> <u>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>

서열번호 91 (K82T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK K CRM M <ins>N</ins> K P R C V APDCSNITWKG V CGLDGKT YRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVTC NRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SGVLLEV K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A PE A <u>AGG</u> <u>PSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>EEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF</u> <u>FLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>
서열번호 92(P85T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK K CRM M <ins>N</ins> K P R C V APDCSNITWKG V CGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLE K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A <u>AG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>REEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS</u> <u>FFLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>
서열번호 93 (R78N/N80T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKECCSTGRLSTSWTEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPK K CRM M <ins>N</ins> K P R C V APDCSNITWKG V CGLDGK TYRNECALLKARCKE Q PELEVQYQGRCKKTCRDVF C PGS S TCVVDQTNNAYCVT CNRICPEPASSEQYLCGN D GVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLA E YEG K CIKA K SCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSDEPV C ASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLE K HSG C NS S EDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDK T HTCPPCP A <u>AG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEHNAKTKPR</u> <u>REEQYNSTYRVSVLTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRELTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS</u> <u>FFLYSKLIVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK</u>

[0181]

서열번호 94 (R86N/V88T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTLESKEECSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKKCRMNNKKPNCTCAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCWT CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPPKDKDLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQ VTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDLAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGS FLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 95 (K75N/C77T /K82T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTLESKEECSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKNKTMRNNKTNKPRCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCWT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPPKDKDLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQ VTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDLAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 96 (G74N/K76S)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTLESKEECSTGRLSTSWEEDVNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKETCENVDCGPKNSCRMNNKKPRCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGK YRNECALLKARCKEPELEVQYQGRCKKTCDVFPCGSSTCVVDQTNNAYCWT NRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIKAKSCEDIQ CTGGKKCLWDFKVGGRGRCSLCDELCPDSKSDEPVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGSCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPPKDKDLMISRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREPQ VTLPPSRDELTQNQVSLTCLVKGFYPSDLAVEWESENQOPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0182]

서열번호 97(G74N /K76T)	GNCWLRQAKN GRCQVLY KTEL SKEEC STGRLS TSWE DVND NTLF KMIF NG GAPNCIPCKET CEN VDCGP NKT CRMN KKNK PRCV CAPDCS NTWKG PVC GLDGK YRNE CALL KARCK E QPELE VQ YQGRCK KTCD VFCPGS STC VVD QTNN AYCVT NRICPE PASSE QYLC GNDG VTSSA CHLR KAT CLL GR SIGL AYE GK CIKA KS CEDI Q CTGGKKCL WDFK VGR GRC SLC DEL CPDSK SDE PV CASDN ATYASE CAMKE AAC SGVL LEVKHSGCS NSIDE DTEE EED QDYSFPISSILEWDK IHTC PPPC PAPE AAGG PSVFLFPPPKPD TLMISRIPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREGQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 98(G74N/K76T /P85T)	GNCWLRQAKN GRCQVLY KTEL SKEEC STGRLS TSWE DVND NTLF KMIF NG GAPNCIPCKET CEN VDCGP NKT CRMN KKNK PRCV CAPDCS NTWKG PVC GLDGK YRNE CALL KARCK E QPELE VQ YQGRCK KTCD VFCPGS STC VVD QTNN AYCVT NRICPE PASSE QYLC GNDG VTSSA CHLR KAT CLL GR SIGL AYE GK CIKA KS CEDI Q CTGGKKCL WDFK VGR GRC SLC DEL CPDSK SDE PV CASDN ATYASE CAMKE AAC SGVL LEVKHSGCS NSIDE DTEE EED QDYSFPISSILEWDK IHTC PPPC PAPE AAGG GPSVFLFPPPKPD TLMISRIPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREGQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 99 (C66S/K75N/C77T)	GNCWLRQAKN GRCQVLY KTEL SKEEC STGRLS TSWE DVND NTLF KMIF NG GAPNCIPCKET CEN VDCGP NKT CRMN KKNK PRCV CAPDCS NTWKG PVC GLDGK YRNE CALL KARCK E QPELE VQ YQGRCK KTCD VFCPGS STC VVD QTNN AYCVT NRICPE PASSE QYLC GNDG VTSSA CHLR KAT CLL GR SIGL AYE GK CIKA KS CEDI Q CTGGKKCL WDFK VGR GRC SLC DEL CPDSK SDE PV CASDN ATYASE CAMKE AAC SGVL LEVKHSGCS NSIDE DTEE EED QDYSFPISSILEWDK IHTC PPPC PAPE AAGG PSVFLFPPPKPD TLMISRIPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP EEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREGQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0183]

서열번호 100(C66 A/K75N/C77T)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET <u>A</u> ENVDCGPGN <u>K</u> TRMNKKNKPRCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRN E CALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF C PGSSTCVVDQTNNAYC V T CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSD E PVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE <u>AAG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRTIPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYDGEVHN</u> AKTP REEQYNSTYRVSVLIVLH Q DWLNGKEYKCKVS N KA L PAPIEKTISK4KGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI4VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 117 (K(76,82)D)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET <u>C</u> ENVDCGPK <u>D</u> CRMN <u>D</u> DKPRCVCAPDCSNITWKGPVCGLDGK TYRN E CALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF C PGSSTCVVDQTNNAYC V T CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSD E PVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE <u>AAG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRTIPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYDGEVHN</u> AKTP REEQYNSTYRVSVLIVLH Q DWLNGKEYKCKVS N KA L PAPIEKTISK4KGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI4VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 120 (K(81,82)D)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET <u>C</u> ENVDCGPK <u>K</u> CRM <u>M</u> DNKPRCV <u>C</u> APDCSNITWKGPVCGLDGK TYRN E CALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF C PGSSTCVVDQTNNAYC V T CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSD E PVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE <u>AAG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRTIPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYDGEVHN</u> AKTP REEQYNSTYRVSVLIVLH Q DWLNGKEYKCKVS N KA L PAPIEKTISK4KGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI4VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0184]

서열번호 118 (K(76,81,82)D)	GNCWLRQAKNGRCQVLYKTELSKKECCSTGRLSTSWEEDVNNDNTLFKWMIFNG GAPNCIPCKET <u>C</u> ENVDCGPK <u>G</u> K <u>C</u> RM <u>M</u> <u>D</u> DKPRCV <u>C</u> APDCSNITWKGPVCGLDGK TYRN E CALLKARCKEQPELEVQYQGRCKKTCDVF C PGSSTCVVDQTNNAYC V T CNRICPEPASSEQYLCGNDGVTYSSACHLRKATCLLGRSIGLAYEGKCIAKSCEDI QCTGGKKCLWDFKVGRGRCSLCDELCPDSKSD E PVCASDNATYASECAMKEAAC SSGVILLEVKHSGCNSISEDTEEEEDEDQDYSFPISSILEWDKTHTCPPCPAPE <u>AAG</u> <u>GPSVFLFPKPKDILMISRTIPEVTCVVDVSHEDPEVFKFNWYDGEVHN</u> AKTP REEQYNSTYRVSVLIVLH Q DWLNGKEYKCKVS N KA L PAPIEKTISK4KGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI4VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
----------------------------	---

[0185]

[0186]

* FS315 서열에 상응하는 FS 아미노산 넘버링(예컨대, 서열번호 2).

[0187]

** QSCVVDQTGS의 교체는 *J Pharmacol Exp Ther* (2015) 354(2):238에 공개되었다. 이것은 실험 대조군으로 사용되었다.

[0188]

볼드체 및 이탤릭체인 서열은 위치 234 및 235에 LALA 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1Fc에 상응한다(밑줄 쳐져있고 EU 넘버링에 따름) (서열번호 7).

[0189]

일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 Fc 용합 단백질은 FS315K(81,82)A-hFcLALA, FS315K(81,82)A-GGG-hFcLALA, FS315K(76,81,82)A-hFcLALA, FS303K(76,81,82)A-hFcLALA, FS315K(76,81,82)A-GGG-hFcLALA, FS315K82T-hFcLALA, FS303K82T-hFcLALA, FS315K82T-GGG-hFcLALA, FS303K82T-GGG-hFcLALA, FS315K(76,81)E-hFcLALA, FS315K(76,81,82)E/V88E-hFcLALA, FS315WT-hFcLALA, FS315K(75,76)E-hFcLALA, FS315K(76,82)E-hFcLALA, FS315K(76,82)D-hFcLALA, FS315R86N/V88T-hFcLALA, FS315K75N/C77T/K82T-hFcLALA, FS315K75N/C77S/K82T-hFcLALA, FS315 de175-86-hFcLALA, FS315K(81,82)E-hFcLALA, FS315K(81,82)D-hFcLALA, FS315K82E-hFcLALA, FS315K(76,81,82)E-hFcLALA, FS315K(76,81,82)D-hFcLALA, FS315R78N/N80T-hFcLALA, FS315P85T-hFcLALA, FS315K(76,81)E-hFcLALA 또는 FS315K75N/C77N/K82T-hFcLALA로 설계될 수 있다.

[0190]

폴리스타틴-Fc 용합 단백질은 단독이량체(homodimeric) 또는 단량체(monomeric) 배열(configuration)을 포함하는 다양한 배열로 제공될 수 있다. 예를 들어, 적합한 단독이량체 배열은 Fc 폴리펩티드 가닥 둘 모두의 N-말단

단부에 결합되는 융합 파트너(예컨대, 폴리스타틴 폴리펩티드 플러스 링커)의 C-말단 단부를 갖도록 설계될 수 있다. 적합한 단량체 배열은 하나의 Fc 이량체 또는 하나의 Fc 단량체에 융합된 융합 파트너(예컨대, 폴리스타틴 폴리펩티드 플러스 링커)의 C-말단 단부를 갖도록 설계될 수 있다. 단량체 배열은 입체 장애를 감소시킬 수 있다.

[0191] 본원에서 확인된 참조 단백질 서열(예컨대, 참조 폴리스타틴 단백질 서열)에 대한, 본원에서 사용되는 "퍼센트(%) 아미노산 서열 정체성"은 참조 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기 백분율로서 정의되고, 서열을 정렬하고 갭(gaps)을 도입한 후, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 정체성을 달성하기 위하여, 임의의 보존성 치환은 서열 정체성의 부분으로 여기지 않는다. 퍼센트 아미노산 서열 정체성을 결정하기 위하여 정렬은 당업자에게 알려진 다양한 방식으로, 예를 들어, BLAST, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이 대비 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 변수를 결정할 수 있다. 바람직하게는, WU-BLAST-2 소프트웨어가 아미노산 서열 정체성을 결정하는 데 사용된다(Altschul *et al.*, Methods in Enzymology 266, 460-480 (1996); <http://blast.wustl.edu/blast/README.html>). WU-BLAST-2는 몇몇 검색 변수를 사용하고, 그 대부분은 디폴트값에 맞춰진다. 조정가능한 변수들은 다음 값들로 맞춘다: 오버랩 스팬(overlap span)=1, 오버랩 프랙션(overlap fraction)=0.125, 세계 문턱값(world threshold)(T)=11. HSP 점수(S) 및 HSP S2 변수는 동적인 값이고 특정한 서열의 조성에 따라 프로그램 자체로 확립되지만, 최소값은 조정될 수 있고 상기에 나타낸 바와 같이 맞춰진다.

[0192] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 미오스타틴의 결합 및/또는 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 미오스타틴과 결합할 때, 약 0.1 pM 초과, 약 0.5 pM 초과, 약 1 pM 초과, 약 5 pM 초과, 약 10 pM 초과, 약 50 pM 초과, 약 100 pM 초과, 약 500 pM 초과 또는 약 1000 pM 초과의 K_D 를 갖는다. 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 친화도는 예를 들어 BIACore 분석과 같은 표면 플라스몬 공명 분석으로 측정될 수 있다.

[0193] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 액티빈 A의 결합 및/또는 활성을 억제한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 액티빈 A와 결합할 때, 약 0.1 pM 초과, 약 0.5 pM 초과, 약 1 pM 초과, 약 5 pM 초과, 약 10 pM 초과, 약 50 pM 초과, 약 100 pM 초과, 약 500 pM 초과 또는 약 1000 pM 초과의 K_D 를 갖는다. 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 친화도는 예를 들어 BIACore 분석과 같은 표면 플라스몬 공명 분석으로 측정될 수 있다.

[0194] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 혜파린에 대한 야생형 폴리스타틴-Fc 단백질의 결합 친화도에 비해 혜파린에 대한 결합 친화도가 감소한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 혜파린과 결합할 때, 약 0.01 nM 초과, 약 0.05 nM 초과, 약 0.1 nM 초과, 약 0.5 nM 초과, 약 1 nM 초과, 약 5 nM 초과, 약 10 nM 초과, 약 50 nM 초과, 약 100 nM 초과, 약 150 nM 초과, 약 200 nM 초과, 약 250 nM 초과 또는 약 500 nM 초과의 K_D 를 갖는다.

[0195] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 Fc 수용체와 결합할 때, 약 1 nM 초과, 약 5 nM 초과, 약 10 nM 초과, 약 50 nM 초과, 약 100 nM 초과, 약 500 nM 초과, 또는 약 1000 nM 초과의 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 수용체는 Fc γ 수용체이다. 일부 구현예에서, Fc γ 수용체는 Fc γRI, Fc γRIIA, Fc γRIIB, Fc γ RIIIA 또는 Fc γ RIIIB이다.

[0196] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 BMP-9에 최소 결합을 갖거나 뚜렷한 결합이 없다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 BMP-10에 최소 결합을 갖거나 뚜렷한 결합이 없다. 일부 구현예에서, 최소 결합이거나 뚜렷한 결합이 없는 것은 190 pM 내지 25000 pM 범위에서 결정된다.

[0197] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 미오스타틴 자극 분석에서 약 20 nM 미만, 약 15 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 0.5 nM 미만, 약 0.25 nM 미만, 약 0.1 nM 미만, 약 0.05 nM 미만 또는 약 0.01 nM 미만의 IC₅₀으로 특징지어진다.

[0198] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 액티빈 A 자극 분석에서 약 20 nM 미만, 약 15 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 0.5 nM 미만, 약 0.25 nM 미만, 약 0.1 nM 미만, 약 0.05 nM 미만 또는 약 0.01 nM 미만의 IC₅₀으로 특징지어진다.

- [0199] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 생체내 투여는 대조군에 비해 근육량을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 근육량은 예를 들어, 근육의 무게이다. 일부 구현예에서, 근육은 예를 들어 표 1에 제시된 하나 이상의 골격근이다. 일부 구현예에서, 근육은 횡격막, 세갈래근, 가자미근, 앞정강근, 장딴지근, 긴발가락굽근, 배곧은근, 네갈래근 및 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다.
- [0200] **재조합 폴리스타틴 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 제조**
- [0201] 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 임의의 이용가능한 수단에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질-인코딩 핵산을 발현하도록 가공된 숙주 세포 시스템을 이용하여 재조합형으로 생산될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 내인성 유전자를 활성화시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 화학적 합성으로 부분적으로 또는 완전히 제조될 수 있다.
- [0202] 단백질이 재조합형으로 제조되는 경우, 임의의 발현 시스템이 사용될 수 있다. 몇 가지의 예들을 제시하면, 알려진 발현 시스템은 예를 들어 *E.coli*, 알, 배클로바이러스, 식물, 효모, 또는 예컨대 CHO 세포와 같은 포유동물 세포 및/또는 하기에 기술된 다른 포유동물 세포들을 포함한다.
- [0203] 일부 구현예에서, 본 발명에 적합한 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 포유동물 세포에서 제조된다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 포유동물 세포들의 비-제한적인 예들로는 BALB/c 마우스 마이엘로마 세포주(NSO/1, ECACC No: 85110503); 인간 망막모세포(PER.C6, CruCell, Leiden, 네델란드); SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주(현탁 배양에서의 성장을 위해 계대배양된 HEK293 또는 293 세포, Graham et al., J. Gen Virol., 36:59, 1977); 인간 섬유육종 세포주(예컨대, HT1080); 새끼 햄스터 신장세포(BHK21, ATCC CCL 10); 중국 햄스터 난소 세포 +/-DHF(CHO, Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216, 1980); 마우스 세르톨리 세포(TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251, 1980); 원숭이 신장세포(CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장세포(VERO-76, ATCC CRL-1 587); 인간 자궁암종 세포(HeLa, ATCC CCL 2); 고양이 신장세포(MDCK, ATCC CCL 34); 베팔로 래트 간세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐세포(W138, ATCC CCL 75); 인간 간세포(Hep G2, HB 8065); 마우스 유방세포(MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포(Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci., 383:44-68, 1982); MRC 5 세포; FS4 cells; 및 인간 간암 세포주(Hep G2)를 포함한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 본 발명은 비인간 세포 또는 인간 세포로부터 제조된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 CHO 세포 또는 HT1080 세포로부터 제조된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 제공한다.
- [0205] 전형적으로, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 발현하도록 가공된 세포는 본원에 개시된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 이식유전자를 포함할 수 있다. 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 발현하기 위한 조절 서열, 유전자 조절 서열, 프로모터, 비-코딩 서열 및/또는 다른 적절한 서열들을 포함할 수 있다는 것을 인정해야 한다. 전형적으로, 코딩 영역은 이러한 핵산 구성요소들과 작동가능하게 연결된다.
- [0206] 이식유전자의 코딩 영역은 특정한 세포 유형에 대한 코돈 사용을 최적화하기 위하여 하나 이상의 잠재성 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리스타틴 이식유전자의 코돈은 척추동물 세포에서의 발현에 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리스타틴 이식유전자의 코돈은 예를 들어 CHO 세포와 같은 포유동물 세포에서의 발현에 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리스타틴 이식유전자의 코돈은 예를 들어 인간 세포에서의 발현에 최적화될 수 있다.
- [0207] **약학적 조성물 및 투여**
- [0208] 본 발명은 본 발명에 따른 치료적 활성 성분(예컨대, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질)을 포함하는 약학적 조성물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 추가로 제공한다. 이러한 약학적 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료적-활성 물질을 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0209] 본원에 제공된 약학적 조성물의 설명은 주로 인간에게 의사 처방에 따른 투여에 적합한 약학적 조성물로 유도되

지만, 이와 같은 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에 투여하는 것이 적합하다는 것을 당업자라면 이해할 것이다. 조성물을 다양한 동물의 투여에 적합하도록 만들기 위해 인간의 투여에 적합한 약학적 조성물을 변형하는 것이 잘 이해되고, 보통의 숙련된 수의과 약리학자는 필요하다면 단지 보통의 실험으로 이러한 변형을 설계하고/하거나 실행할 수 있다.

[0210] 본원에 기술된 약학적 조성물의 제형은 약학 분야에서 알려졌거나 이후에 개발된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 희석제 또는 또 다른 부형제 또는 담체 및/또는 하나 이상의 다른 부가 성분과 연관시키는 단계, 이후에, 필요하고/하거나 바람직한 경우, 원하는 일회-투여량 또는 다회-투여량 단위로 제품을 형성하고/하거나 패키징하는 단계를 포함한다.

[0211] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 일회 단위 투여량으로서 및/또는 복수의 일회 단위 투여량으로서 대량으로 제조되고 패키징되고/되거나 판매될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "단위 투여량"은 활성 성분의 미리 결정된 양을 포함하는 약학적 조성물의 개별 용량이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상에 투여될 활성 성분의 투여량과 동일하고/하거나 이러한 투여량의 간편한 분수, 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3이다.

[0212] 본 발명에 따른 약학적 조성물에서 활성 성분, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 및/또는 임의의 추가 성분들의 상대적인 양은 치료받는 대상의 특성, 크기 및/또는 상태에 따라, 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 한 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0213] 약학적 제형은 원하는 특정 투여 형태에 적합하도록 본원에서 사용되는, 임의의 및 모든 용제, 분산매 (dispersion media), 또는 다른 액상 운반체, 분산 또는 혼탁 조제(aids), 계면활성제, 등장화제, 점증제 또는 유화제, 방부제, 고형 바인더, 활택제 등을 포함하는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro(Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; 본원에 참조로서 포함됨)는 약학적 조성물을 제형화하는 데 사용되는 다양한 부형제와 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 종래의 부형제 매개체 또는 담체가 임의의 바람직하지 않은 생물학적 영향을 일으키거나 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 구성성분(들)과 해로운 방식으로 상호작용을 하는 것과 같이, 물질 또는 그의 유도체와 함께 배합할 수 없는 경우를 제외하고, 그의 사용은 본 발명의 범주내에 있다고 여겨진다.

[0214] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 구현예에서, 부형제 또는 담체는 인간 및 척추동물에 사용이 승인된다. 일부 구현예에서, 부형제 또는 담체는 미국 식품의약국에 의해 승인된다. 일부 구현예에서, 부형제 또는 담체는 약학용 등급이다. 일부 구현예에서, 부형제 또는 담체는 미국약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전, 및/ 또는 국제 약전의 표준을 충족한다.

[0215] 약학적 조성물의 제조에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는 이에 제한되지는 않지만, 불활성 희석제, 분산제 및/또는 입화제, 계면활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 방부제, 완충제, 활택제 및/또는 기름을 포함한다. 이와 같은 부형제 또는 담체는 약학적 제형에 선택적으로 포함될 수 있다. 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제 또는 담체, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및/또는 착향제가 제형자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0216] 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는 이에 제한되지 않지만, 물, 염, 용액(예컨대, NaCl), 식염수, 완충 식염수, 알코올, 글리세롤, 에탄올, 아라비아 고무, 식물성 기름, 벤질 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스 또는 전분과 같은 탄수화물, 만니톨, 수크로스 또는 다른 것들과 같은 당, 텍스트로스, 스테아린산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 향유, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 등뿐만 아니라 이들의 조합을 포함한다. 조제 약품용 물질은 원하는 경우, 활성 화합물과 해로운 반응을 하지 않거나 그들의 활성을 방해하지 않는 보조제(예컨대, 활택제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색 물질, 향미 물질 및/또는 방향 물질 등)과 혼합될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 정맥내 투여에 적합한 수용성 담체가 사용된다.

[0217] 적합한 약학적 조성물 또는 의약품은 원하는 경우 또한 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 소량 포함할 수 있다. 조성물은 액체 용액, 혼탁액, 유화액, 정제, 알약, 캡슐, 서방출(sustained release) 제형 또는 가루일 수 있다. 조성물은 또한 트리글리세라이드(triglycerides)와 같은 전통적인 결합제 및 담체와 함께 좌제로서 제형화될 수 있다. 경구용 제형은 만니톨, 락토스, 전분, 스테아린산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등의 약학용 등급과 같은 표준 담체를 포함할 수 있다.

- [0218] 약학적 조성물 또는 의약품은 인간에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물로서 통상적 절차에 따라 제형화될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정맥내 투여용 조성물은 전형적으로 무균 등장성 수성 완충액에 용해된 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위의 통증을 덜어주는 국소 마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 활성제의 양을 표시하는 앰플 또는 사세트(sachette)와 같은 완전 밀폐 용기 내의 동결 건조 분말 또는 물-무함유 농축물로서 개별적으로 또는 단위 용량 형태로 함께 혼합되어 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 무균 약학용 등급 물, 식염수 또는 텍스트로스/물을 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 무균수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.
- [0219] 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 중성 또는 염 형태로 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등으로부터 유래된 자유 아미노기로 형성된 염들 및 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화 제2철(ferric hydroxides), 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래된 것과 같은 자유 카르복시기로 형성된 염들을 포함한다.
- [0220] 약학적 제제의 제형 및/또는 제조에 있어서 일반적인 고려사항은 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005(본원에 참조로서 포함됨)에서 확인할 수 있다.
- [0221] **투여 경로**
- [0222] 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질(또는 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질을 포함하는 조성물 또는 의약품)은 임의의 적절한 경로로 투여된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 전신에 투여된다. 전신 투여는 정맥내, 진피내, 흡입, 경피(국소), 안구내, 근육내, 피하, 경구 및/또는 점막경유(transmucosal) 투여일 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 피하에 투여된다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "피하 조직"은 피부 바로 밑에 있는 성긴, 불규칙 결합 조직의 층으로 정의된다. 예를 들어, 피하 투여는 이에 제한되지 않지만 허벅지 부위, 배 부위, 볼기 부위 또는 어깨뼈 부위를 포함하는 부위들에 조성물을 주사함으로써 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 근육내 투여된다. 예를 들어, 근육내 투여는 이에 제한되지 않지만 허벅지 부위, 배 부위, 볼기 부위, 어깨뼈 부위 또는 표 1에 개시된 임의의 근육을 포함하는 부위들에 조성물을 주사함으로써 수행될 수 있다. 원하는 경우, 하나보다 많은 경로가 동시에 사용될 수 있다.
- [0223] 일부 구현예에서, 투여는 개인에서 단지 국소적인 효과를 주는 한편, 다른 구현예에서 투여는 개인에서 전신 효과와 같이 다수의 부분에 걸쳐 효과를 줄 수 있다. 전형적으로, 투여는 결과적으로 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 하나 이상의 표적 조직에 전달한다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 이에 제한되지 않지만, 심장, 뇌, 척수, 가로무늬근(예컨대, 골격근), 민무늬근, 신장, 간, 폐 및/또는 비장을 포함하는 하나 이상의 표적 조직에 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 심장에 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 가로무늬근, 특히 골격근에 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 세갈래근, 앞정강근, 가자미근, 장딴지근, 두갈래근, 등세모근, 어깨세모근, 네갈래근 및/또는 횡격막에 전달된다.
- [0224] **용량 형태(Dosage Forms) 및 투여 요법(Dosing Regimen)**
- [0225] 일부 구현예에서, 조성물은 치료 유효량으로 및/또는 특히 원하는(예컨대, 듀시엔형 근이영양증과 같은 근이영양증을 치료하거나 위험을 감소시키는) 결과와 관련 있는 투여 요법에 따라 투여된다.
- [0226] 본 발명에 따라 투여되는 특정한 용량 또는 양은 예를 들어, 원하는 결과의 성질 및/또는 정도에 따라, 투여의 경로 및/또는 시기의 상세에 따라, 및/또는 하나 이상의 특성(예컨대, 몸무게, 연령, 개인 이력, 유전적 특성, 생활 방식 변수, 심장 결합의 중증도 및/또는 심장 결합의 위험 수준 등 또는 이들의 조합)에 따라 달라질 수 있다. 이러한 용량 또는 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 적절한 용량 또는 양은 표준 임

상 기법에 따라 결정된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 구현예에서, 적절한 용량 또는 양은 투여되는 바람직한 또는 최적의 용량 범위 또는 양을 확인하는 것을 돋는 하나 이상의 생체외 또는 생체내 분석의 사용을 통해 결정된다.

[0227] 여러 가지 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 치료 유효량으로 투여된다. 일반적으로, 치료 유효량은 대상에게 의미있는 효과(예컨대, 기본적인 질환 또는 질병의 치료, 조절, 치유, 예방 및/또는 개선)를 달성하기에 충분한 것이다. 일부 특정한 구현예에서, 투여되는 적절한 용량 또는 양은 생체외 또는 동물 모델 검사 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[0228] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 약학적 제형으로 제공된다. 일부 구현예에서, 약학적 제형은 듀시엔형 근이 영양증과 같은 근이영양증의 감소된 발병률 또는 위험의 달성을 연관된 투여 요법에 따른 투여를 위한 단위 투여량이거나 이를 포함한다.

[0229] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 포함하는 제형은 일회 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 포함하는 제형은 일정한 간격으로 투여된다. 본원에서 사용되는 "간격으로" 투여는 치료 유효량이 주기적으로 투여되는 것(한 번 투여량과 구별됨)을 나타낸다. 간격은 표준 임상 기법으로 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 포함하는 제형은 격월, 매월, 한 달에 두 번, 삼 주에 한 번, 격주, 매주, 한 주에 두 번, 한 주에 세 번, 매일, 하루에 두 번, 또는 6시간마다 투여된다. 한 개인에 대한 투여 간격은 고정된 간격일 필요가 없지만, 개인의 필요에 따라 시간에 따라 달라질 수 있다.

[0230] 본원에서 사용된 바, 용어 "격월"은 두 달에 한 번(즉, 매 2개월마다 한 번) 투여를 의미하고; 용어 "매월"은 한 달에 한 번 투여를 의미하며; 용어 "삼 주에 한 번"은 3주에 한 번(즉, 매 3주마다 한 번) 투여를 의미하고; 용어 "격주"는 두 주에 한 번(즉, 매 2주마다 한 번) 투여를 의미하며; 용어 "매주"는 일주일에 한번 투여를 의미하고; 용어 "매일"은 하루에 한 번 투여를 의미한다.

[0231] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 포함하는 제형은 일정한 간격으로 무기한으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 포함하는 제형은 일정한 간격으로 정해진 기간 동안 투여된다.

[0232] 본원에서 기술된 용어 "치료 유효량"은 본 발명의 약학적 조성물에 함유된 치료제의 총량에 따라 대체로 결정된다. 치료 유효량은 다회의 단위 용량을 포함할 수 있는 투여 요법으로 공통적으로 투여된다. 임의의 특정 조성물의 경우, 치료 유효량(및/또는 효과적인 투여 요법 내에서 적절한 단위 용량)은 예를 들어, 투여 경로 또는 다른 치료제들과의 조합에 따라 달라질 수 있다.

[0233] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 투여는 적어도 하나의 DMD 징후 또는 증상의 강도, 중증도, 또는 빈도를 감소시키거나 발병을 지연시킨다. 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 투여는 근육 소모, 골격 변형, 심근병증, 인지 장애 및 호흡 기능 장애로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 DMD 징후 또는 증상의 강도, 중증도, 또는 빈도를 감소시키거나 발병을 지연시킨다.

[0234] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 투여는 6분 보행 검사, 정량적 근력 검사, 시한 운동 수행 검사(timed motor performance test), 브루크(Brooke) 및 비그노스(Vignos) 사지 기능 척도, 폐 기능 검사(노력성 폐활량, 1초간 노력성 호기량, 최고날숨속도, 최대흡기압과 최대호기압), 건강 관련 삶의 질, 무릎과 팔꿈치 굽힘근, 팔꿈치 편근, 어깨 외전, 악력, 바로누운자세에서 일어나는 시간, 노스 스타트 보행 평가(North Start Ambulatory Assessment), 시한 10 미터 걷기/달리기, 에겐-클래시피케이션 척도(Egen-Klassification scale), 고워스 점수(Gowers score), 해머스미스(Hammersmith) 운동 능력, 소형 약력계(myometry), 운동 범위, 각도 측정, 과탄산혈증, 네일리 영유아 발달 검사(Nayley Scales of Infant and Toddler Development) 및/또는 돌보는 사람 부담 척도로 측정된 임상 결과를 개선시킨다.

조합 치료(Combination Therapy)

[0235] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질은 근이영양증의 치료를 위해 현재 사용되는 하나 이상의 공지된 치료제(예컨대, 코르티코스테로이드)와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제(들)는 그의 표준 또는 승인된 투여 요법 및/또는 스케줄에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제(들)는 그의 표준 또는 승인된 투여 요법 및/또는 스케줄과 비교하여 변경된 요법에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 이러한 변경된

요법은 하나 이상의 단위 투여량이 양적으로 변경(예컨대, 감소 또는 증가)되고/되거나 투여 빈도가 변경되는(예컨대, 단위 투여량 사이의 하나 이상의 간격이 확장되어 빈도를 줄이거나, 간격이 감소하여 빈도를 높이는) 점에서 표준 또는 승인된 투여 요법과 다르다.

[0237] 일부 구현예에서, 재조합 폴리스타틴 단백질 또는 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 하나의 구현예에서, 추가 치료제는 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손이다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 글루코코르티코이드, 예컨대 디플라자코트이다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 항-F1t-1 항체 또는 그의 항원 결합 조각이다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 RNA 조절 치료제이다. RNA 조절 치료제는 엑손-스키핑 치료제 또는 유전자 치료제일 수 있다. RNA 조절 치료제는 예를 들어, Drispersen, CAT-1004, FG3019, PRO044, PRO045, Eteplirsen(AVI-4658), SRP-4053, SRP-4045, SRP-4050, SRP-4044, SRP-4052, SRP-4055 또는 SRP-4008일 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 현재 근이영양증 치료용으로 사용된다. 또 다른 구현예에서, 추가 치료제는 또한 다른 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제(들)는 그의 표준 또는 승인된 투여 요법 및/또는 스케줄에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제(들)는 그의 표준 또는 승인된 투여 요법 및/또는 스케줄과 비교하여 변경된 요법에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 이러한 변경된 요법은 하나 이상의 단위 투여량이 양적으로 변경(예컨대, 감소 또는 증가)되고/되거나 투여 빈도가 변경되는(예컨대, 단위 투여량 사이의 하나 이상의 간격이 확장되어 빈도를 줄이거나, 간격이 감소하여 빈도를 높이는) 점에서 표준 또는 승인된 투여 요법과 다르다.

[0238] 실시예

실시예 1. 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 표적 미오스타틴

[0239] 본 실시예는 표적 및 비-표적 리간드에 결합하는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 예시한다. 이론에 의해 구속되길 원치 않으면서, 미오스타틴과 액티빈 A에 의한 Smad2/3 경로의 활성화가 근육 생성 단백질 발현을 억제시키고 그 결과, 근아세포가 근육으로 분화되지 않는 것으로 여겨진다. 그러므로, 미오스타틴과 액티빈 A는 근육 재생의 자극을 위해 실행 가능한 표적으로 간주된다. 하지만, 가용성 액티빈 수용체 유형 IIB(sActRIIB)와 같은 많은 미오스타틴과 액티빈 A 길항제는 또한 특정한 구조적 유사성으로 인해 뼈 형성 단백질(BMP)과 결합한다. BMP 특히 BMP-9 및 BMP-10은 몸 전체의 조직 구조를 조정하는 중추 형성 신호전달로 간주된다. 이러한 BMP의 역할은 원치 않은 병리학적 상태를 초래할 수 있다. 폴리스타틴은 또한 세 개의 FS 도메인 중 첫번째에 기본 헤파린-결합 서열(HBS)을 통해 세포 표면 황산헤파린 프로테오글리칸/heparan-sulfate proteoglycan)에 결합한다. 이론에 의해 구속되길 원치 않으면서, 예컨대, HBS의 돌연변이 또는 결손에 의한 헤파린 결합의 비활성화, 감소 또는 조절은 폴리스타틴 및/또는 폴리스타틴 융합 단백질의 노출 및/또는 반감기를 생체내 증가시킬 수 있다. 하기에 기술한 바와 같이, 본 실시예에 기술된 실험 데이터는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질이 높은 친화도로 특이적으로 미오스타틴을 표적하고 비-표적 BMP 또는 헤파린과 유의미한 친화도로 결합하지 않음을 확인해 준다.

[0240] [0241] 상세하게는, 미오스타틴, 액티빈 A, 헤파린, BMP-9 및 BMP-10에 대한 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 결합 친화도 (K_D) 및 동역학은 BIACore® 분석과 하기에 기술된 표준 방법을 사용하여 평가하였다.

[0242] 미오스타틴의 결합 친화도 및 동역학을 결정하기 위하여, 항-인간 Fc(GE 카탈로그 #BR-1008-39)는 420초 동안 10 μ l/분의 유동 속도에서 두 개의 유동 세포 CM5 침 상에 고정시켰다. 러닝 버퍼(running buffer)는 HBS-EP+였다. 모든 표본과 대조군을 러닝 버퍼를 사용하여 10 μ g/mL로 희석하였다. 미오스타틴(4 mM HCl에서 0.1 mg/mL)(R&D Systems, 카탈로그 번호 788-G8-010/CF)을 25 kDa의 분자량에 기초하여 0.3125, 0.625, 1.25, 2.5 및 5 nM로 희석하였다. 분석은 50 μ L/분의 유동 속도에서 8초의 캡처 세팅, 50 μ L/분의 유동 속도에서 300초간 회합(association), 및 50 μ L/분의 유동 속도에서 1200초간 해리(dissociation)로 수행하였고, 그 후, 60 μ L/분의 유동 속도에서 30초간 3M MgCl₂를 사용하여 재생하였다.

[0243] 액티빈 A의 결합 친화도 및 동역학을 결정하기 위하여, 항-인간 Fc(GE 카탈로그 #BR-1008-39)는 420초 동안 10 μ l/분의 유동 속도에서 두 개의 유동 세포 CM5 침 상에 고정시켰다. 러닝 버퍼는 HBS-EP+였다. 모든 표본과 대조군을 러닝 버퍼를 사용하여 10 μ g/mL로 희석하였다. 액티빈 A(4 mM HCl에서 0.1 mg/mL)(R&D Systems, 카탈로그 번호 338-AC-050 CF)를 26 kDa의 분자량에 기초하여 0.156, 0.3125, 0.625, 1.25, 및 2.5 nM로 희석하였다.

[0244] 헤파린의 결합 친화도 및 동역학을 결정하기 위하여, 비오틴이 부착된(biotinylated) 헤파린을 1 mg/mL에서 분석날 제조한 후 HBS+N에서 100 μ g/mL로 희석하였다. 스트렙타비딘(Streptavidin) 침 유동 세포는 HBS+N 버퍼를 사용하여 5 μ l/분에서 5분간 고정하여 100 μ g/mL로 제조하였다. 표본들은 HBS+EP에서 0.31 nM 내지 25 nM의

농도로 희석하였다. 분석은 30 μL /분의 유동 속도에서 300초의 회합 시간 및 300초의 해리 시간을 사용하여 수행한 후 30초간 4M NaCl로 재생하고, 그 후 바로 30초간 4M NaCl로 이차 재생하였다.

[0245] BMP-9 및/또는 BMP-10의 결합 친화도 및 동역학을 결정하기 위하여, 항-인간 Fc는 CM5 칩 상에 대략 6000 내지 9000 RU로 FC3 및 FC4에 결합하였다. ActRIIB-Fc 단백질을 BMP-9 및 BMP-10에 결합에 대한 양성 대조군(R&D Systems, 카탈로그 번호 339-RBB-100)으로 사용하였다. BMP-9 결합을 분석하기 위해, 모든 표본을 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석하였고, 러닝 베퍼는 HBS+EP였다. BMP-10 결합을 분석하기 위해, 모든 표본을 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석하였고, 러닝 베퍼는 HBS+EP+0.5 mg/mL BSA였다. 분석 조건은 180초의 접촉 시간, 300초의 해리 시간 및 30 μL /분의 유동 속도를 포함한다. BMP-9(R&D Systems, 카탈로그 번호 3209-BP-010CF) 및 BMP-10(R&D Systems, 카탈로그 번호 2926-BP-025CF)을 25 nM 내지 0.19 nM의 3배 연속 희석으로 희석하였다. 예시적 결과는 표 8에 나타낸다.

[표 8] 예시적 결합 친화도 및 동역학 데이터

폴리스타틴-Fc 융합 단백질	미오스타틴 결합 <i>Kd (pM)</i> 검사 범위 5- 0.31 nM	액티빈 A 결합 <i>Kd (pM)</i> 검사 범 위 2.5- 0.15 nM	헵파린 결합 <i>Kd (nM)</i> 검사 범위 25- 0.31 nM	BMP-9 검사 범위 25-0.190 nM	BMP-10 검사 범위 25-0.190 nM
FS315WT-hFc	6-10	1-2	0.3	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315WT- hFdLALA	20.2	검사 안 함	0.16	검사 안 함	검사 안 함
ActRIIB-Fc	검사 안 함	검사 안 함	검사 안 함	0.44	0.9
FS315K(81.82)A- hFdLALA	11.9	검사 안 함	1.50	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(81.82)A- GGG- hFdLALA	10.7	검사 안 함	1.30	검사 안 함	검사 안 함
FS315K(76.81.82)A- hFdLALA	11.3	검사 안 함	9.40	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS303K(76.81.82)A- hFdLALA	12.7	검사 안 함	0.57	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(76.81.82)A- GGG- hFdLALA	10.9	검사 안 함	3.70	검사 안 함	검사 안 함
FS303K(76.81.82)A- GGG- hFdLALA	11.6	검사 안 함	0.51	검사 안 함	검사 안 함
FS315K82T- hFdLALA	15.0	검사 안 함	1.40	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS303K82T- hFdLALA	9.7	검사 안 함	0.33	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K82T-GGG- hFdLALA	13.0	검사 안 함	1.30	검사 안 함	검사 안 함
FS303K82T-GGG- hFdLALA	9.6	검사 안 함	0.18	검사 안 함	검사 안 함
FS315K82E- hFdLALA	11.90	검사 안 함	1.50	검사 안 함	검사 안 함
FS315K(75.76)E- hFdLALA	11.70	검사 안 함	1.10	검사 안 함	검사 안 함

[0247]

FS315K(76.81)E-hFdLALA	11	검사 안 함	4	검사 안 함	검사 안 함
FS315K(76.82)E-hFdLALA	10.50	검사 안 함	4	검사 안 함	검사 범위내 결합 없음
FS315K(81.82)E-hFdLALA	9.87	검사 안 함	11	검사 안 함	검사 범위내 결합 없음
FS315K(81.82)D-hFdLALA	7.09	0.47	20.6	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(76.81.82)E-hFcLALA	2~6	1~2	>25	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(76.81.82)D-hFcLALA	5.92	0.76	>25	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(76.81.82)E'/V88E-hFcLALA	4.5	검사 안 함	>25	검사 안 함	검사 안 함
FS315(del75-86)-hFdLALA	57.10	검사 안 함	>25	검사 안 함	검사 범위내 결합 없음
FS315R86NV88T-hFdLALA	12.70	검사 안 함	1.30~1.7	검사 안 함	검사 범위내 결합 없음
FS315K75NC77T/K82T-hFcLALA	40.30	검사 안 함	1~4	검사 안 함	검사 범위내 결합 없음
FS315R78NVN80T-hFdLALA	13.00	검사 안 함	0.85	검사 안 함	검사 안 함
FS315P85T-hFdLALA	12.40	검사 안 함	0.37	검사 안 함	검사 안 함
FS315C66A/K75N/C77T-hFcLALA	24.4	검사 안 함	FS315wt-hFc 보다 3배 적음	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음

FS315C66S/K75N/C77T-hFcLALA	6.4	검사 안 함	FS315wt-hFc 보다 3배 적음	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음
FS315K(76.81.82)E-mFc	14.8	검사 안 함	>25	검사 안 함	검사 안 함
1가 분자:					
모노FS315wt-hFdLALA	2.89	검사 안 함	29.2	검사 안 함	검사 안 함
모노FS315△HBS-hFdLALA	3.3	검사 안 함	>25	검사 안 함	검사 안 함
모노FS315K(76.81.82)E-hFcLALA	<4	검사 안 함	>25	검사 범위내 결합 없음	검사 범위내 결합 없음

[0248] 표 8에 나타난 바와 같이, 폴리스타틴 용합 단백질은 미오스타틴과 높은 친화도로 결합하지만 BMP-9 및/또는 BMP-10과는 결합하지 않는다. BMP-10에 결합하는 폴리스타틴-Fc 용합 단백질을 검사하는 연구에서, 동역학 상수가 검사 범위(25000 내지 190 pM)에서 결정되지 않았다. 이는 가장 약한 미오스타틴 결합 K_D 보다 대략 430 배 높은 결합 친화도를 나타내는 것이다. BMP-9에 결합하는 폴리스타틴-Fc 용합 단백질을 검사하는 연구에서, 동역학 상수가 검사 범위(25000 내지 190 pM)에서 결정되지 않았다. 이는 가장 약한 미오스타틴 결합 K_D 보다 대략 1400 배 높은 결합 친화도를 나타내는 것이다.

[0251] 실시예 2. FcRn 수용체에 결합하는 폴리스타틴-Fc 용합 단백질

[0252] Fc 도메인에 있는 일부 돌연변이는 FcRn 수용체와 결합을 감소시키고 이로써 감소된 생체내 혈청 반감기를 갖게 된다. FcRn 수용체에 대한 폴리스타틴-Fc 용합 단백질의 결합 친화도를 표준 방법을 사용하여 평가하였다. 예시적 결과는 표 9에 나타낸다.

[0253]

[표 9] 예시적 FcRn 결합 데이터

폴리스타틴-Fc 융합 단백질	KD (nM)
FS315WT-hFc	114.0
FS315K(81,82)A-hFcLALA	107.0
FS315K(76,81,82)A-hFcLALA	86.5
FS315K(76,82)E-hFcLALA	125.0
FS315K(81,82)E-hFcLALA	178.0
FS315K(81,82)D-hFcLALA	24.7
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	96-131
FS315K(76,81,82)D-hFcLALA	59.9
FS315ΔHBS-hFcLALA	372.0
FS315(del75-86)-hFcLALA	126.0
FS315K82T-hFcLALA	44.8
FS303K82T-hFcLALA	27.6
FS315R86N/V88T-hFcLALA	69.5
FS315K75N/C77T/K82T-hFcLALA	126.0
FS315C66A/K75N/C77T-hFcLALA	28.0
FS315C66S/K75N/C77T-hFcLALA	83.0
모노FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	40.6
모노FS315-hFcLALA	12.8
모노FS315ΔHBS-hFcLALA	36.7

[0254]

[0255]

Fc 도메인에 있는 일부 돌연변이는 Fc 감마 IA 수용체와 결합을 감소시키고 이로써 감소된 효과 작용을 갖게 된다. Fc 감마 IA 수용체에 대한 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 결합 친화도를 표준 방법을 사용하여 평가하였다. Fc 감마 IA 수용체에 대한 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 결합 친화도를 표준 방법을 사용하여 평가하였다.

[0256]

Fc 감마 수용체 IA에 대한 결합 친화도를 결정하기 위하여, 폴리스타틴-Fc 단백질을 pH 5.0 아세트산 나트륨에서 2.5 μg/mL로 희석하였고 CM5 칩 상에 약 150 RU에서 고정하였다. Fc 감마 수용체 RIA는 R&D Systems, 카탈로그 #1257-FC-050으로부터 동결건조 제품으로 구매하였다. Fc 감마 수용체 IA의 분석을 위해, 러닝 버퍼는 HBS-P+였다. 분석 조건은 180초의 접촉 시간, 600초의 해리 시간 및 30 μL/분의 유동 속도를 포함한다. 재생 조건은 pH 2.5 인산 나트륨 10 mM, 30초 안정률로 30 μL/분의 속도에서 10초간 500 mM NaCl이었다. Fc 감마 수용체 IA를 62.5 nM-0.49 nM로 희석하였다. 예시적 결과는 표 10에 나타낸다.

[0257]

[표 10] 예시적 Fc 감마 IA 결합 데이터

폴리스타틴-Fc 융합 단백질	Fc 감마 IA KD(nM)
FS315wt-hFc(비교 단백질)	0.14
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	81.9
FS315K(76,81,82)D-hFcLALA	58.8

[0258]

실시예 3. 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 연장된 혈청 반감기를 가짐

[0259]

보도에 의하면 폴리스타틴은 짧은 혈청 반감기를 갖는다. 예를 들어, 전형적인 상업적 FS315 단백질은 약 한 시간의 혈청 반감기를 갖는다. 본 실시예에서, 도 1a, 도 1b, 및 표 11에 나타낸 여러가지 돌연변이를 포함하는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 생체내 반감기는 비교 단백질에 비해 상당히 연장된 혈청 반감기를 갖는 것으로 결정되었다.

[0260]

상세하게는, CD-1 마우스는 표 11에 나타낸 투여량으로 개별 폴리스타틴-Fc 융합 단백질을 정맥내 투여하였다.

투여 후, 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 혈청 수준을 여러 가지 시간 지점에서 수집하였다(도 1a 및 도 1b). 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 혈청 반감기는 45.7 내지 194 시간 범위였다.

[표 11] 예시적 폴리스타틴-Fc 융합 단백질 생체내 PK 데이터

융합 단백질	투여량 (mg/kg)	$T_{1/2}$ (시)	$AUC_{0-\infty}$ (시*ng/ml)	%AUC ₀₋₁₂₀ (%)	CI (mL/시/kg)	V_{ss} (mL/kg)
야생형(비교 융합 단백질)	1.0	3.77	1550	29.3	322	1490
K82E	1.0	93.5	67700	14.1	11.8	807
K(76,82)E	1.0	95.4	262000	17.4	2.67	222
K(82,84)E	1.0	64.2	336000	9.97	2.98	167
K(81,82)E	1.0	104	236500	17.6	4.20	418
K(81,82)D	1.0	194	529000	37.7	1.89	371
R78E/K82E	1.0	94.5	760000	25.0	1.32	151
K(76,81,82)A	1.0	60.4	179000	5.95	4.46	205
K(76,81,82)E	1.0	116	646000	28.8	1.86	253
K(76,81,82)D	1.0	85.4	598000	21.7	1.67	168
K(76,82,84)E	1.0	74.7	638000	17.3	1.57	136
K(76,81,82)E/V88E	1.0	87.9	993000	26.1	1.01	122
R78E/K(82,84)E	1.0	71.5	453000	18.0	2.21	202
K75N/C77T/K82T	1.0	55.6	566000	12.7	0.886	71.0
G74N/K76T/P85T	1.0	45.7	92100	5.54	10.9	509
C66A/K75N/C77T	1.0	51.6	331000	9.37	3.02	194

실시예 4. 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 미오스타틴 및 액티빈 A를 억제함

미오스타틴 및 액티빈 A 활성을 억제하는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질의 능력은 루시페라아제 유전자 리포터 분석법(luciferase gene reporter assay)을 사용하여 검사하였다. 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma) A204 세포를 반딧불 루시페라아제 유전자 앞에 Smad3-선택적 반응 요소를 포함하는, pGL3(CAGA)12-Luc 플라스미드로 안정적으로 형질주입하였다. 1.2 nM 미오스타틴 또는 액티빈 A를 Smad3 신호전달 자극용으로 사용하였다. 세포에 첨가하기 전에 융합 단백질을 미오스타틴 또는 액티빈 A 둘 중 하나와 30분간 실온에서 배양하였고, 그런 다음 37°C에서 24시간 배양한 후 루시페라아제 활성을 측정하였다. 신호전달 분석용으로 사용된 미오스타틴 또는 액티빈 A의 농도는 1.2 nM이었다. 표 14에 나타낸 바와 같이, 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 자극 분석에서 0.5 nM 미만 내지 1.5 nM 초과 범위의 IC₅₀으로 미오스타틴을 억제하였다. 표 12에 나타낸 바와 같이, 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 자극 분석에서 0.5 nM 미만 내지 1.5 nM 초과 범위의 IC₅₀으로 액티빈 A를 억제하였다.

[0266]

[표 12] SMAD 경로에 대한 세포-기반 분석으로부터 미오스타틴 및 액티빈 A에 대한 IC50

표본 이름	미오스타틴 IC50(nM)	액티빈 A IC50(nM)
FS315wt-hFc(비교 단백질)	0.4	0.7
ActRIIB-Fc	0.5	0.5
FS315ΔHBS-hFcLALA	0.4	검사 안 함
FS315K(76,81,82)A-hFcLALA	0.3	0.7
FS315K82E--hFcLALA	0.4	0.6
FS315K(81,82)E-hFcLALA	0.6	1.0
FS315K(82,84)E-hFcLALA	0.7	1.1
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	0.5	0.7
FS315K(81,82,84)E-hFcLALA	0.4	1.0
FS315K(76,81,82)E/V88E-hFcLALA	0.6	0.6
FS315R78E/K82E-hFcLALA	0.5	1.0
FS315R78E/K(82,84)E-hFcLALA	0.5	0.6
FS315K75N/C77T/K82T-hFcLALA	0.7	1.1
FS315G74N/K76T/P85T-hFcLALA	1.0	1.3
FS315C66S/K75N/C77T-hFcLALA	1.5	2.1
FS315K(76,81,82)E-mFc	0.7	0.8

[0267]

실시예 5. 폴리스타틴-Fc 융합 단백질-전신 투여의 생체내 효능

[0269]

본 실시예는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질(예컨대, FS315K(76,81,82)E-hFcLALA, FS315K(76,81,82)E-mFc)의 야생형 마우스 및 뉴시엔형 근이영양증의 *mdx* 마우스 모델에 대한 전신 투여가 정맥내 또는 피하내 둘 중 하나로 투여된 10 mg/kg의 투여량에서 생체내 근육량 증가 추세를 보임을 입증한다.

[0270]

상세하게는, 한 연구에서, 수컷 C57BL/6(야생형 마우스)에 운반체(즉, PBS) 또는 FS315K(76,81,82)E-hFcLALA를 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 주사로 또는 20 mg/kg의 투여량으로 피하내 주사로 일주일에 두 번 4주 동안 투여하였다. 두번째 연구에서, 수컷 *mdx* 마우스에게 운반체(즉, PBS) 또는 FS315K(76,81,82)E-mFc를 10 mg/kg의 투여량으로 피하내 주사로 또는 마우스 가용성 액티빈 수용체 유형 IIB 키메라 Fc 융합(ActRIIB-mFc)을 3 mg/kg의 투여량으로 피하내 주사로 일주일에 두 번 12주 동안 투여하였다. 마지막 처리후 24시간에, 마우스를 희생시켰고 장딴지근과 네갈래근을 수집하고 무게를 측정하였다. 표 13의 예시적 데이터는 *mdx* 및 C57BL/6 마우스 둘다 장딴지근과 네갈래근의 무게가 운반체만 처리한 장딴지근 또는 네갈래근에 비해 상당히 증가하였음을 보여준다. 따라서, 재조합-Fc 융합 단백질이 야생형 마우스와 DMD 동물 모델에 전신적으로 투여됐을 때 근육량을 증가시키는 것이 명확하게 나타난다. *mdx* 연구에서, 앞다리 악력은 투약 11주차에 측정하였다. 도 2의 예시적 데이터는 운반체만 처리한 동물의 악력 대비, FS315K(76,81,82)E-mFc로 처리한 *mdx* 마우스의 앞다리 악력의 유의한 증가가 있음을 나타낸다. FS315K(76,81,82)E-mFc 처리된 동물에서의 악력의 크기는 ActRIIB-mFc 양성 대조군으로 처리된 동물보다 크고, 또한 야생형 C57BL/10ScSnJ 동물보다 크다.

표 13 C57BL/6 및 *mdx* 마우스로부터의 근육량 데이터(운반체와 비교한 % 변화량)

	운반체 대비 % 변화량			
	C57BL/6		<i>mdx</i>	
	장딴지근	네갈래근	장딴지근	네갈래근
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA 10 mg/kg (IV 일주일에 2번)	+28%	+33%		
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA 20 mg/kg (SC 일주일에 2번)	+32%	+39%		
FS315K(76,81,82)E-mFc 10 mg/kg (SC 일주일에 2번)			31%	36%
ActRIIB-mFc 3 mg/kg (SC 일주일에 2번)			24%	28%

[0271]

실시예 6: 폴리스타틴 구조체의 특성

[0273] 본 실시예는 폴리스타틴-Fc 융합 단백질(예컨대, FS315K(76,81,82)E-hFcLALA, FS315K(76,81,82)E-mFc)의 야생형 마우스 및 뮤시엔형 근이영양증의 *mdx* 마우스 모델에 대한 전신 투여가 정맥내 또는 피하내 둘 중 하나로 투여된 10 mg/kg의 투여량에서 생체내 근육량 증가 추세를 보임을 입증한다.

[0274] pI에서의 변화를 또한 폴리스타틴-Fc 융합 단백질에 대해 평가하였다. 하기 표 14는 HBS 내 E 및 D 돌연변이뿐 아니라 과당화 변이로 더 많은 산성 pI로의 이동을 나타낸다. pI 이동은 감소된 혜라핀 결합 및 증가된 생체내 노출과 관련이 있다.

[0275] cIEF 프로필(pI 범위)을 나노프로 인스트루먼트(NanoPro Instrument; ProteinSimple)를 사용하여 결정하였다. 검사된 최종 단백질 농도는 0.0025mg/ml였고, 웰(well)에 12 μL를 로딩시켰다. 사용된 희석 버퍼는 DPBS 및 Urea/Chaps(10M/ 0.6%)였다. 사용된 추가 시약은 G2 프리믹스(premix): 4-9(ProteinSimple 040-969), pI 표준 래더(ladder) 1(ProteinSimple 040-644), 일차 항체: 1:100으로 희석한 토끼 항-FS pAB(Abcam #ab47941), 이차 항체: 1:100으로 희석한 토끼 항-IgG HRP 접합(Promega #4011), 및 기질: Luminol/Peroxide XDR을 포함하였다.

[표 14] 폴리스타틴-Fc 융합 단백질에서의 등전점(pI)범위

폴리스타틴-Fc 융합 단백질	pI 범위
FS315WT-hFc	5.51-6.17
FSΔHBS-hFcLALA	4.82-5.72
FSΔHBS-GGG-hFcLALA	4.82-5.72
FS315del75-86-hFcLALA	4.83—5.26
FS315K(81,82)A-hFcLALA	5.31-5.96
FS315K(81,82)A-GGG-hFcLALA	5.23-5.93
FS315K(76,81,82)A-hFcLALA	5.24-5.93
FS303K(76,81,82)A-hFcLALA	5.28-5.93
FS315K(76,81,82)A-GGG-hFcLALA	5.23-5.87
FS303K(76,81,82)A-GGG-hFcLALA	5.23-5.93
FS315K82T-hFcLALA	5.29-5.93
FS303K82T-hFcLALA	5.27-6.14
FS315K82T-GGG-hFcLALA	5.48-5.95
FS303K82T-GGG-hFcLALA	5.23-6.15
FS315K82E-hFcLALA	5.48—6.09
FS315K(75,76)E-hFcLALA	5.05—5.26

[0277]

FS315K(76,82)E-hFcLALA	4.89—5.26
FS315K(81,82)E-hFcLALA	4.83—5.25
FS315K(81,82)D-hFcLALA	4.88—5.59
FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	4.87—5.80
FS315K(76,81,82)D-hFcLALA	4.82—5.67
FS315P85T-hFcLALA	5.51—6.09
FS315R86N/V88T-hFcLALA	5.49—6.08
FS315K75N/C77T/K82T-hFcLALA	4.89—5.26
FS315R78N/N80T-hFcLALA	5.47—6.09
FS315C66A/K75N/C77T-hFcLALA	4.81-6.47
FS315C66S/K75N/C77T-hFcLALA	4.82-6.59
FS315K(76,81,82)E-mFc	4.7-5.3
모노FS315K(76,81,82)E-hFcLALA	4.7-5.3
모노FS315WT-hFcLALA	4.7-5.67
모노FS315ΔHBS-hFcLALA	4.83-5.9

[0278]

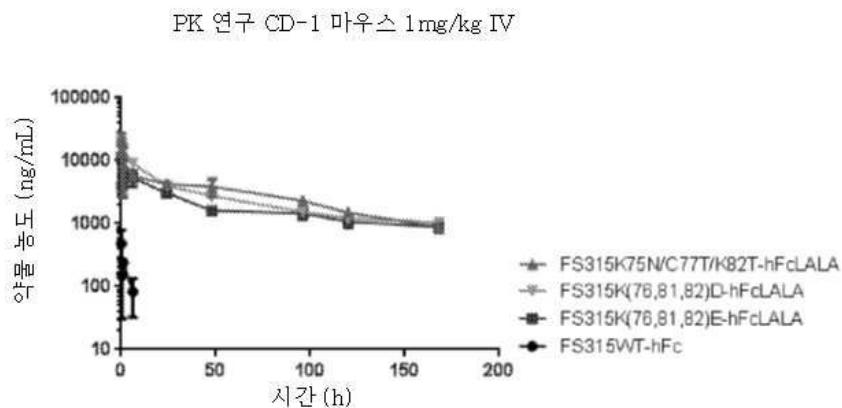
[0279] 요약하면, 상기 실시예들은 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질이 예를 들어 전신적 투여를 통해 DMD 질환 모델에서 근비대를 유도하는 데 상당히 효과적임을 입증한다. *mdx* 마우스 모델에서의 근비대는 앞다리 악력에서의 기능적 개선으로 해석된다. 따라서, 재조합 폴리스타틴-Fc 융합 단백질은 DMD의 치료에 있어서 효과적인 단백질 치료제일 수 있다.

[0280] 등가물 및 범주

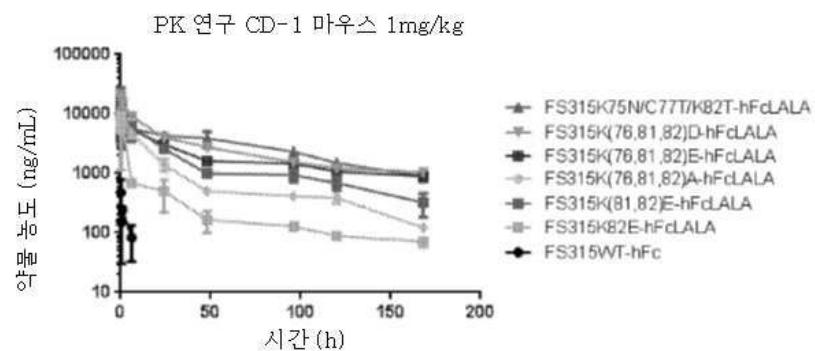
[0281] 당업자는 일상적인 실험만을 이용하여, 본원에 기재된 발명의 특정 구현예에 대한 다수의 균등물을 인지하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범주는 전술된 설명에 한정되는 것으로 의도되는 것이 아니라, 오히려 첨부된 청구범위에서 설명되는 바와 같다.

도면

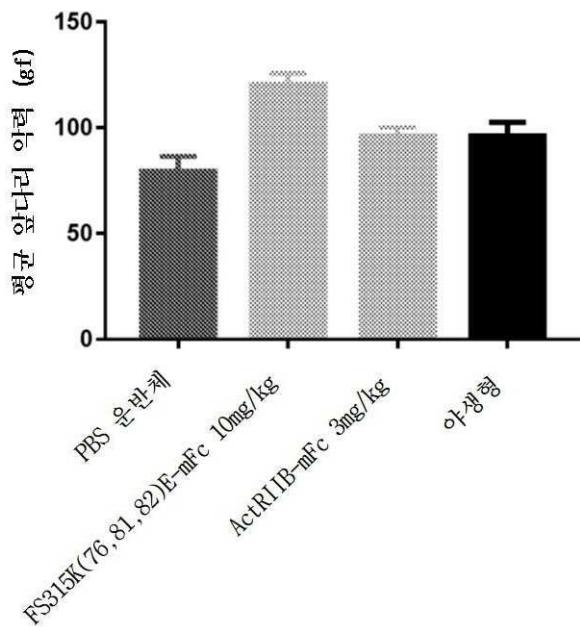
도면 1a



도면 1b



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC.

<120> RECOMBINANT FOLLISTATIN-FC FUSION PROTEINS AND USE IN TREATING
DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

<130> SHR-1238WO

<140> PCT/US2017/020723

<141> 2017-03-03

<150> 62/303,954

<151> 2016-03-04

<160> 121

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Val Arg Ala Arg His Gln Pro Gly Gly Leu Cys Leu Leu Leu

1

5

10

15

Leu Leu Cys Gln Phe Met Glu Asp Arg Ser Ala Gln Ala Gly Asn Cys

20 25 30

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr

35 40 45

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser

50 55 60

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile

65 70 75 80

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu

85 90 95

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

100 105 110

Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys

115 120 125

Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala

130 135 140

Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr

145 150 155 160

Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser

165 170 175

Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys

180 185 190

Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly

195 200 205

Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr

210 215 220

Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile

225 230 235 240

Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys

245 250 255

Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser

290	295	300
-----	-----	-----

Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe

325	330	335
-----	-----	-----

Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

340	345	350
-----	-----	-----

<210> 2

<211> 315

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20	25	30
----	----	----

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35	40	45
----	----	----

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50	55	60
----	----	----

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65	70	75	80
----	----	----	----

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85	90	95
----	----	----

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110
-----	-----	-----

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
		240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 3		
<211> 332		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 3		
Met Val Arg Ala Arg His Gln Pro Gly Gly Leu Cys Leu Leu Leu		
1	5	10
		15

Leu Leu Cys Gln Phe Met Glu Asp Arg Ser Ala Gln Ala Gly Asn Cys

20 25 30

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr

35 40 45

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser

50 55 60

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile

65 70 75 80

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu

85 90 95

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

100 105 110

Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys

115 120 125

Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala

130 135 140

Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr

145 150 155 160

Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser

165 170 175

Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys

180 185 190

Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly

195 200 205

Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr

210 215 220

Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile

225 230 235 240

Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys

245 250 255

Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu

260	265	270
Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn		
275	280	285
Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser		
290	295	300
Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser		
305	310	315
320		
Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln		
325	330	
<210> 4		
<211> 303		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 4		
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu		
1	5	10
15		
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu		
20	25	30
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys		
35	40	45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu		
50	55	60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn		
65	70	75
80		
Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile		
85	90	95
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn		
100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160

 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220

 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln
 290 295 300
<210> 5
<211> 288
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asn Thr Leu Phe Lys

 35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 <210> 6
 <211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys
 225
 <210> 7
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 7

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1	5	10	15
Gly	Pro	Ser	Val
Phe	Leu	Phe	Pro
Pro	Lys	Pro	Lys
Asp	Thr		
Leu			
Met			

20	25	30
Ile	Ser	Arg
Thr	Pro	Glu
Cys	Val	Val
Val	Asp	Val
	Ser	
		His

35	40	45
Glu	Asp	Pro
Glu	Val	Lys
Phe	Asn	Trp
Asn	Tyr	
		Gly
		Val
		Glu
		Val

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65	70	75	80
Arg	Val	Val	Ser
Val	Leu	Thr	Val
Leu	His	Gln	Asp
Asp	Trp	Leu	Asn
			Gly

85	90	95
Lys	Glu	Tyr
Lys	Cys	Lys
Val	Ser	Asn
Asn	Lys	Ala
		Leu
		Pro
		Ala
		Ile

100	105	110
Glu	Lys	Thr
Ile	Ser	Lys
Ala	Lys	Gly
Gln	Pro	Arg
Pro	Glu	Pro
	Gln	Val

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

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

130	135	140
Leu	Thr	Cys
Leu	Val	Lys
Gly	Phe	Tyr
Pro	Ser	Asp
Ile	Ala	Val
Glu		

145	150	155	160
Trp	Glu	Ser	Asn
Gly	Gln	Pro	Glu
Asn	Asn	Asn	Tyr
			Lys
			Thr
			Thr
			Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 8

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 8

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys

225

<210> 9

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 9

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 10

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 10

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20	25	30
----	----	----

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35	40	45
----	----	----

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50	55	60
----	----	----

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65	70	75	80
----	----	----	----

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85	90	95
----	----	----

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115	120	125
-----	-----	-----

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165	170	175
-----	-----	-----

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225	230	
-----	-----	--

<210> 11

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 11

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

1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
20 25 30

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

35 40 45

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

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

100 105 110

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
115 120 125Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
130 135 140Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
145 150 155 160

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

165 170 175

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
180 185 190Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
195 200 205Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Gly Lys
225

<210> 12

<211> 303

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 12

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Cys Val Cys Ala Pro Asp
65 70 75 80

Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys
85 90 95

Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln
100 105 110

Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg
115 120 125

Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn
130 135 140

Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser
145 150 155 160

Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala

165	170	175
-----	-----	-----

Cys His Leu Arg Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu

180	185	190
-----	-----	-----

Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln

195	200	205
-----	-----	-----

Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly

210	215	220
-----	-----	-----

Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu

225	230	235
-----	-----	-----

240

Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met

245	250	255
-----	-----	-----

Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser

260	265	270
-----	-----	-----

Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

290	295	300
-----	-----	-----

<210> 13

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 13

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10
---	---	----

15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20	25	30
----	----	----

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35	40	45
----	----	----

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp

65 70 75 80

Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 14

Gln Ser Cys Val Val Asp Gln Thr Gly Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 15

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Ala Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85	90	95
Thr Trp Lys Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn		
100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 16		
<211> 315		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 16

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Ala Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Ala Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315

<210> 17

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 17

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Lys Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85	90	95
----	----	----

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110
-----	-----	-----

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115	120	125
-----	-----	-----

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130	135	140
-----	-----	-----

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165	170	175
-----	-----	-----

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210	215	220
-----	-----	-----

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260	265	270
-----	-----	-----

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290	295	300
-----	-----	-----

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305	310	315
-----	-----	-----

<210> 18

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 18

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Glu Glu Cys Arg Met Asn
65 70 75 80Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
100 105 110Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
115 120 125Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
130 135 140Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
145 150 155 160Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
165 170 175Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
180 185 190

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

195

200

205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210

215

220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245

250

255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260

265

270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275

280

285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290

295

300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 19

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 19

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20

25

30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35

40

45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50

55

60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125

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

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

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

<210> 20

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 20

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
65 70 75 80Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
100 105 110Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
115 120 125Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
130 135 140Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
145 150 155 160Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 21		
<211> 315		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 21		
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu		
1	5	10
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu		
20	25	30
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys		
35	40	45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu		

50	55	60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Cys Arg Met Asn		
65	70	75
Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile		
85	90	95
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn		
100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
160		
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
240		
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 22

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 22

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Glu Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 23

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 23

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 24

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 24

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165	170	175
-----	-----	-----

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210	215	220
-----	-----	-----

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225	230	235
-----	-----	-----

240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260	265	270
-----	-----	-----

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290	295	300
-----	-----	-----

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305	310	315
-----	-----	-----

<210> 25

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 25

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20	25	30
----	----	----

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160

 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220

 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275

280

285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290

295

300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 26

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 26

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205

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

 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
 <210> 27
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

 <400> 27
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125

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

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

 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 28		
<211> 315		

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

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

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

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			

130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 29		
<211> 315		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 29		
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu		

1	5	10	15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu			
20	25	30	
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys			
35	40	45	
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu			
50	55	60	
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn			
65	70	75	80
Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile			
85	90	95	
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn			
100	105	110	
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			
130	135	140	
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys			
145	150	155	160
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr			
165	170	175	
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg			
180	185	190	
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly			
195	200	205	
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly			
210	215	220	
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu			
225	230	235	240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala			
245	250	255	

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315

<210> 30

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 30

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Glu Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 31

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 31

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 32

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 32

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175

 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
 <210> 33
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic"

polypeptide"

<400> 33

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Asn Met Thr

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315

<210> 34

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 34

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Asn Cys Thr Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
240		
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 35		
<211> 315		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 35

Gly	Asn	Cys	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Lys	Asn	Gly	Arg	Cys	Gln	Val	Leu
1															
															15
Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Glu	Cys	Cys	Ser	Thr	Gly	Arg	Leu
															30
Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Asp	Asn	Thr	Leu	Phe	Lys
															45
Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Lys	Glu
															60

Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Gly	Asn	Lys	Thr	Arg	Met	Asn
65															
															80
Lys	Thr	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile
															95
Thr	Trp	Lys	Gly	Pro	Val	Cys	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Arg	Asn
															110
Glu	Cys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Lys	Glu	Gln	Pro	Glu	Leu	Glu
															125

Val	Gln	Tyr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Lys	Thr	Cys	Arg	Asp	Val	Phe	Cys
															140
Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Asn	Asn	Ala	Tyr	Cys
															160
Val	Thr	Cys	Asn	Arg	Ile	Cys	Pro	Glu	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Gln	Tyr
															175
Leu	Cys	Gly	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Tyr	Ser	Ser	Ala	Cys	His	Leu	Arg
															190

Lys	Ala	Thr	Cys	Leu	Leu	Gly	Arg	Ser	Ile	Gly	Leu	Ala	Tyr	Glu	Gly
															205
Lys	Cys	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Cys	Glu	Asp	Ile	Gln	Cys	Thr	Gly	Gly
															220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315

<210> 36

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 36

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Ser Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 37

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45

Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Lys	Gl	
50									55					60		
Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Asn	Lys	Thr	Cys	Arg	Met	Asn	
65											70			75		80
Lys	Lys	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile	
											85			90		95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu A

100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210	215	220																
Lys	Lys	Cys	Leu	Trp	Asp	Phe	Lys	Val	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Ser	Leu			
225																240		
Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala			
	245															255		
Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala			
		260														270		
Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn			
	275															285		
Ser	Ile	Ser	Glu	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Gln	Asp				
	290															300		
Tyr	Ser	Phe	Pro	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Glu	Trp								
	305															315		
<210>	38																	
<211>	315																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><221>	source																	
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																	
<400>	38																	
Gly	Asn	Cys	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Lys	Asn	Gly	Arg	Cys	Gln	Val	Leu			
1		5														15		
Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Glu	Cys	Cys	Ser	Thr	Gly	Arg	Leu			
		20														30		
Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Asp	Asn	Thr	Leu	Phe	Lys			
		35														45		
Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Lys	Glu			
	50																	
Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Asn	Lys	Thr	Cys	Arg	Met	Asn			
	65			70												80		

Lys Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 39

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 39

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
50 55 60Thr Ser Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn
65 70 75 80Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
100 105 110Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
115 120 125Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
130 135 140Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
145 150 155 160Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
165 170 175Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 40

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 40

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Ala Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn

65	70	75	80
Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile			
85	90	95	
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn			
100	105	110	
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			
130	135	140	
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys			
145	150	155	160
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr			
165	170	175	
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg			
180	185	190	
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly			
195	200	205	
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly			
210	215	220	
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu			
225	230	235	240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala			
245	250	255	
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala			
260	265	270	
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn			
275	280	285	
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp			
290	295	300	
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp			
305	310	315	

<210> 41

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 41

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp Gln

1 5 10 15

Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val

20

<210> 42

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 42

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Ala

1 5 10 15

Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 43

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Ala Cys Arg Met Asn Ala

1 5 10 15

Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 44

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 44

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 45

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 45

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Glu Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 46

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 46

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 47

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 47

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 48

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 48

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 49

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 49

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Glu

1 5 10 15

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Glu

20

<210> 50

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 50

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 51

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 51

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 52

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 52

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 53

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 53

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 54

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 54

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 55

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn Lys

1 5 10 15

Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 56

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 56

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn Lys

1 5 10 15

Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val

20

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn Glu
 1 5 10 15
 Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 58

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 58

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys
 1 5 10 15

Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 59

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 59

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys
 1 5 10 15

Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val

20

<210> 60

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 60

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Asn Met Thr Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 61

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys Asn Lys Pro Asn Cys Thr

20

<210> 62

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 62

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 63

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 63

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Ser Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 64

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 64

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Thr Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 65

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 65

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Thr Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val

20

<210> 66

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 66

Ser Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 67

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 67

Ala Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 68

Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 69

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 69

Gly Gly Gly

1

<210> 70

<211> 21

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 70

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Pro

20

<210> 71

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 71

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ala Pro

35

<210> 72

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 72

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala

35 40 45

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro

50 55

<210> 73

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400>

73

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Cys Val Cys Ala Pro Asp
 65 70 75 80
 Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys
 85 90 95
 Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln
 100 105 110
 Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg
 115 120 125

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

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

 Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser

260	265	270
Gly Ser Cys Asn Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp		
275	280	285
Glu Asp Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp		
290	295	300
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly		
305	310	315
320		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
325	330	335
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
340	345	350
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
355	360	365
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
370	375	380
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
385	390	395
400		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
405	410	415
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
420	425	430
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
435	440	445
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
450	455	460
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
465	470	475
480		
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
485	490	495
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
500	505	510

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

515 520 525

Gly Lys

530

<210> 74

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 74

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Gln Ser Cys Val Val Asp

65 70 75 80

Gln Thr Gly Ser Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 420 425 430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 435 440 445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 450 455 460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 500 505 510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540
<210> 75
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 75
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50	55	60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn		
65	70	75
Ala Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile		
85	90	95
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn		
100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr
 305 310 315 320
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 325 330 335
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 340 345 350
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 355 360 365
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 370 375 380
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 385 390 395 400
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 405 410 415
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 420 425 430
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 435 440 445
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 450 455 460
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 500 505 510
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540
 <210> 76
 <211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 76

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Ala Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Ala Ala Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
130 135 140Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
145 150 155 160Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 450 455 460
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540

<210> 77

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 77

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80
 Lys Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr
 305 310 315 320
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 325 330 335
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540
<210> 78		
<211> 542		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		

<400> 78

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Glu Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr
 305 310 315 320
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 325 330 335
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 340 345 350
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 355 360 365
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 370 375 380
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 385 390 395 400
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 405 410 415
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 420 425 430
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 435 440 445
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 450 455 460
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		

530	535	540
-----	-----	-----

<210> 79

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 79

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu			
1	5	10	15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu			
20	25	30	
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys			

35	40	45
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			

130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 385 390 395 400
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 405 410 415
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 420 425 430
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 435 440 445
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 450 455 460
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 500 505 510
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540
<210> 80
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
<400> 80
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 81

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 81

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540
<210> 82		
<211> 542		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 82		
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu		
1	5	10
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu		
20	25	30
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys		
35	40	45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu		
50	55	60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn		

65	70	75	80
Glu Glu Asn Lys Pro Arg Cys Glu Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile			
85	90	95	
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn			
100	105	110	
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			
130	135	140	
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys			
145	150	155	160
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr			
165	170	175	
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg			
180	185	190	
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly			
195	200	205	
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly			
210	215	220	
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu			
225	230	235	240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala			
245	250	255	
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala			
260	265	270	
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn			
275	280	285	
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp			
290	295	300	
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr			
305	310	315	320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 83

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 83

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 500 505 510
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540
 <210> 84
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 84
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

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

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355

360

365

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

370

375

380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405

410

415

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

420

425

430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435

440

445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450

455

460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485

490

495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500

505

510

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

515

520

525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530

535

540

<210> 85

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 85

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10	15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu			
20	25	30	
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys			
35	40	45	
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu			
50	55	60	
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn			
65	70	75	80
Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile			
85	90	95	
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn			
100	105	110	
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu			
115	120	125	
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys			
130	135	140	
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys			
145	150	155	160
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr			
165	170	175	
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg			
180	185	190	
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly			
195	200	205	
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly			
210	215	220	
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu			
225	230	235	240
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala			

245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 86

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 86

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 87

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 87

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 88

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 88

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn

65 70 75 80

Lys Glu Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 89
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 89

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Glu Met Asn

65 70 75 80

Lys Glu Asn Glu Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 90

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Glu Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Glu Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Thr Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Glu Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Iyr

163 170 173

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

100 100 100

Bye and all the best to you all the day long see you all the day

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 465 470 475 480
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 485 490 495
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 500 505 510
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 515 520 525
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 530 535 540
 <210> 91
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 91
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15
 Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30
 Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asn Thr Leu Phe Lys

 35 40 45
 Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60
 Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80
 Lys Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540
<210> 92		
<211> 542		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic"		

polypeptide"

<400> 92

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 93

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 93

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Asn Met Thr

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		

370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540
<210> 94		
<211> 542		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 94		
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu		

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Asn Cys Thr Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 95

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 95

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 96

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 96

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50	55	60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Ser Cys Arg Met Asn		
65	70	75
Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile		
85	90	95
Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn		
100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
160		
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
240		
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		

290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540

<210> 97

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 97

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Thr Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435

440

445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450

455

460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485

490

495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500

505

510

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

515

520

525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530

535

540

<210> 98

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 98

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20

25

30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35

40

45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50

55

60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Asn Lys Thr Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Thr Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 99

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 99

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Ser Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 100

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 100

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Ala Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Thr Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175

 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr
 305 310 315 320
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 325 330 335
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 340 345 350
 Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

355

360

365

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

370

375

380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405

410

415

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

420

425

430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435

440

445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450

455

460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485

490

495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500

505

510

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

515

520

525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530

535

540

<210> 101

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 101

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260	265	270
-----	-----	-----

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290	295	300
-----	-----	-----

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305	310	315
-----	-----	-----

<210> 102

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 102

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20	25	30
----	----	----

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35	40	45
----	----	----

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50	55	60
----	----	----

Thr Ser Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn

65	70	75	80
----	----	----	----

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85	90	95
----	----	----

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110
-----	-----	-----

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175

 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
 <210> 103
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic"

polypeptide"

<400> 103

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Ala Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315
<210> 104
<211> 315
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
<400> 104
 Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

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

 Asp Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100	105	110
Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu		
115	120	125
Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys		
130	135	140
Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys		
145	150	155
Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr		
165	170	175
Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg		
180	185	190
Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly		
195	200	205
Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly		
210	215	220
Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu		
225	230	235
240		
Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala		
245	250	255
Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala		
260	265	270
Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn		
275	280	285
Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp		
290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp		
305	310	315
<210> 105		
<211> 315		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 105

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Asp Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp
 305 310 315

<210> 106

<211> 315

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 106

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
 1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
 20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
 35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Lys Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp

305 310 315

<210> 107

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 108

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 108

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Ser Thr Cys Val Val Asp Gln

1 5 10 15

Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val

20

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 109

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Cys Val

1 5 10

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Thr Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 112

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 112

Ser Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 113

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 113

Ala Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Asn Lys Ser Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Lys Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 114

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 114

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Asp

1 5 10 15

Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 115

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 115

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn Asp

1 5 10 15

Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 116

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 116

Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn Lys

1 5 10 15

Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val

20

<210> 117

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 117

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn

65 70 75 80

Lys Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile

85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn

100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu

115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys

130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys

145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr

165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly

210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu

225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala

245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn

275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290 295 300

Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr

305 310 315 320

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

435 440 445

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

450 455 460

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

500 505 510

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

515 520 525

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535 540

<210> 118

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 118

Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu

1 5 10 15

Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu

20 25 30

Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys

35 40 45

Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu
 50 55 60

Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Asp Cys Arg Met Asn
 65 70 75 80

Asp Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95

Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110

Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125

Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140

Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160

Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175

Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190

Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205

Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220

Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240

Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255

Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270

Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285

Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp

290	295	300
Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr		
305	310	315
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540

<210> 119

<211> 317

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Val Arg Ala Arg His Gln Pro Gly Gly Leu Cys Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Cys Gln Phe Met Glu Asp Arg Ser Ala Gln Ala Gly Asn Cys

20 25 30

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr

35 40 45

Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser

50 55 60

Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile

65 70 75 80

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu

85 90 95

Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn

100 105 110

Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys

115 120 125

Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala

130 135 140

Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr

145 150 155 160

Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser

165 170 175

Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys

180 185 190

Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly

195 200 205

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

260 265 270
 Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn
 275 280 285
 Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser
 290 295 300
 Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 305 310 315
<210> 120
<211> 542
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 120
Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu
1 5 10 15
Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu
20 25 30
Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys
35 40 45
Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu

50 55 60
Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn
65 70 75 80

Asp Asp Asn Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile
 85 90 95
 Thr Trp Lys Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn
 100 105 110
 Glu Cys Ala Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu
 115 120 125
 Val Gln Tyr Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys
 130 135 140
 Pro Gly Ser Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys
 145 150 155 160
 Val Thr Cys Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Leu Cys Gly Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg
 180 185 190
 Lys Ala Thr Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly
 195 200 205
 Lys Cys Ile Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly
 210 215 220
 Lys Lys Cys Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Asp Glu Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala
 245 250 255
 Ser Asp Asn Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala
 260 265 270
 Cys Ser Ser Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn
 275 280 285
 Ser Ile Ser Glu Asp Thr Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Gln Asp
 290 295 300
 Tyr Ser Phe Pro Ile Ser Ser Ile Leu Glu Trp Asp Lys Thr His Thr
 305 310 315 320
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

325	330	335
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
340	345	350
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
355	360	365
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
370	375	380
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
385	390	395
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
405	410	415
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
420	425	430
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
435	440	445
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
450	455	460
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
465	470	475
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
485	490	495
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
500	505	510
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
515	520	525
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
530	535	540
<210> 121		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 121		

Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn Lys Pro Arg

1

5

10