

(19) **DANMARK**

(10) **DK 2009 00016 L**



(12) **PATENTANSØGNING**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

- (51) Int.Cl.[®]: **A 61 K 38/30 (2006.01)** **C 07 K 14/65 (2006.01)**
- (21) Patentansøgning nr: **PA 2009 00016**
- (22) Indleveringsdag: **2009-01-06**
- (24) Løbedag: **2007-06-06**
- (41) Alm. tilgængelig: **2009-01-06**
- (86) International ansøgning nr: **PCT/EP2007/055608**
- (86) International indleveringsdag: **2007-06-06**
- (85) Videreførelsesdag: **2009-01-06**
- (30) Prioritet: **2006-06-09 US 60/812.349** **2006-10-20 US 60/862.244** **2007-01-24 US 60/897.187**
- (71) Ansøger: **Novatis AG, CH-4002 Basel, Schweiz**
- (72) Opfinder: **Davis Glass, 341 Furnace Dock Road, #30 Cortlandt Manor, New York 10567, US, USA**
Mara Fornaro, Eptingerstrasse 14, CH 4056 Basel, Schweiz
Gopinath Rajuseetharaman, Novartis Animal Health US, Inc., 1447 140th Street, Larchwood, Iowa 51241, USA
- (74) Fuldmægtig: **Budde Schou A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark**
-

(54) Benævnelse: **Stabiliserede insulinlignende vækstfaktorpolypeptider**

(57) Sammendrag:

Et polypeptid, der omfatter et ikke-humant animalsk IGF-1-precursorprotein, hvor spaltningen af E-peptidet fra IGF-1 med en protease er formindsket ved modifikation af precursorproteinet.

PATENTKRAV

1. Polypeptid omfattende et ikke-humant animalsk IGF-1-precursorprotein, hvor spaltningen af E-peptidet fra IGF-1 med en protease er formindsket ved modifikation af precursorproteinet.
5
2. Polypeptid ifølge krav 1, hvor det ikke-humane animalske IGF-1-precursorprotein stammer fra en ikke-human hvirveldyrsart.
- 10 3. Polypeptid ifølge krav 2, hvor den ikke-humane hvirveldyrsart er valgt blandt en mus, en rotte, en ko, en gris, en hest, et får, en ged, en fugl, en hund, en kat eller en fisk.
4. Polypeptid ifølge ethvert af kravene 1-3, hvor precursorproteinet omfatter Ea-peptidet.
15
5. Polypeptid ifølge krav 4, hvor Ea-peptidet er valgt fra en ikke-human animalsk sekvens i fig. 8A.
- 20 6. Polypeptid ifølge ethvert af kravene 1-3, hvor precursorproteinet omfatter Eb-peptidet.
7. Polypeptid ifølge krav 6, hvori Eb-peptidet er valgt fra en ikke-human animalsk sekvens i fig. 9a.
25
8. Polypeptid ifølge krav 6 eller 7, hvor de sidste syv C-terminale aminosyrer i Eb er detekteret.
9. Polypeptid ifølge ethvert af kravene 1-3, hvor precursorproteinet omfatter Ec-peptidet.
30
10. Polypeptid ifølge krav 9, hvor Ec er valgt fra en ikke-human animalsk sekvens i fig. 10a.
- 35 11. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor G1 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.

12. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor P2 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.
- 5 13. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor E3 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.
14. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor R36 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.
- 10 15. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor R36 er muteret til alanin.
16. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor R37 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.
- 15 17. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor R37 er muteret til alanin.
18. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, der yderligere omfatter den N-bundne glycosyleringskonsensussekvens NXS/T.
- 20 19. Eb-polypeptidet ifølge krav 6, der yderligere omfatter aminosyrer 93-102 i Ea indsat mellem aminosyrer N95 og T96 i Eb.
20. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, der yderligere omfatter et
- 25 oligosaccharid covalent bundet til en aminosyresidekæde i precursorproteinet.
21. Polypeptid ifølge krav 20, hvor oligosaccharidet er covalent bundet til en argininsidekæde i precursorproteinet.
- 30 22. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, hvor en rest af precursorproteinet er erstattet med en ikke-naturlig aminosyre.
23. Polypeptid ifølge krav 22, hvor den ikke-naturlige aminosyre omfatter en acetylen- eller azidogruppe.
- 35

24. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, der yderligere omfatter en poly(ethylenglycol)/del covalent bundet til en sidekæde i precursorproteinet.

25. Polypeptid ifølge ethvert af de foregående krav, der yderligere omfatter et
5 yderligere E-peptid forbundet til C-terminalen i precursorproteinet.

26. Polypeptid, der fra N-terminal til C-terminal omfatter et IGF-1-precursorprotein omfattende et første Eb-peptid, hvor

10 G1, P1 og E1 er deleteret,
R36 og 37 er deleteret,
R71 og S72 er deleteret, og
de sidste syv C-terminale aminosyrer i det første Eb-peptid er deleteret,
et andet Eb-peptid, hvor R71, S72 og de sidste syv C-terminale aminosyrer i det
15 andet Eb-peptid er deleteret,
et tredje Eb-peptid, hvor R71, S72 og de sidste syv C-terminale aminosyrer i det
tredje Eb-peptid er deleteret, og
et fjerde Eb-peptid, hvor R71 og S72 er deleteret.

20 27. Polypeptid ifølge ethvert af kravene 1-26, hvor R71 eller S72 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.

28. Polypeptid indeholdende et ikke-humant animalsk IGF-2-precursorprotein, hvor
spaltningen af E-peptidet fra IGF-2 med en protease er formindsket ved modifikation af
25 precursorproteinet.

29. Polypeptid ifølge krav 28, hvor den ikke-humane hvirveldyrsart er valgt blandt en
mus, en rotte, en ko, en gris, en hest, et får, en ged, en fugl, en hund, en kat eller en
fisk.

30

30. Polypeptid ifølge ét af kravene 28-39, hvor precursorproteinet omfatter E-peptidet i
IGF-2.

31. Polypeptid ifølge krav 30, hvor E-peptidet er valgt fra en sekvens fra fig. 12A.

35

32. Polypeptid ifølge ethvert af kravene 28-32, hvor R68 eller D69 i precursorproteinet er deleteret eller muteret.
33. Fremgangsmåde til forøgelse af graden og/eller udstrækningen af vækst i et ikke-
5 humant dyr, omfattende indgivelse af en virksom mængde af et polypeptid ifølge opfindelsen ifølge ethvert af kravene 1-32.
34. Fremgangsmåde ifølge krav 33, hvor det ikke-humane dyr er et kødproducerende dyr, omfattende svin, kvæg, får, fjerkræ og fisk.
- 10 35. Fremgangsmåde til forøgelse af effektiviteten af omdannelse af foder i kropsvæv i en ikke-humant dyr, omfattende indgivelse af en virksom mængde af et polypeptid ifølge opfindelsen ifølge ethvert af kravene 1-32.
- 15 36. Fremgangsmåde ifølge krav 35, hvor det ikke-humane dyr er et kødproducerende dyr omfattende svin, kvæg, får, fjerkræ og fisk.
37. Fremgangsmåde til forøgelse af mælkeproduktion hos mælkegivende ikke-humane dyr, omfattende indgivelse af en virksom mængde af et polypeptid ifølge
20 opfindelsen ifølge ethvert af kravene 1-32.
38. Fremgangsmåde ifølge krav 37, hvor det ikke humane dyr er et mælkegivende dyr omfattende malkekvæg, svin, får og geder.
- 25 39. Fremgangsmåde til behandling af et ikke-humant dyr for hentæringssymptomer forbundet med kachexi, traumer eller andre indtagelsessygdomme, omfattende indgivelse af en virksom mængde af et polypeptid ifølge ethvert af kravene 1-32.
40. Fremgangsmåde ifølge krav 39, hvor det ikke-humane dyr er et husdyr omfattende
30 hunde, katte og heste.
41. Fremgangsmåde til behandling af mælkegivende ikke-humane dyr til forbedring af neonatal sundhed, omfattende indgivelse af en virksom mængde af et polypeptid ifølge opfindelsen ifølge ethvert af kravene 1-32.

42. Fremgangsmåde ifølge krav 41, hvor det ikke-humane dyr er et mælkegivende dyr omfattende malkekvæg, svin, får og geder.

43. Anvendelse af polypeptidet ifølge ethvert af kravene 1-32 til fremstilling af en
5 veterinær sammensætning til anvendelse ved en fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 33-42.

44. Anvendelse af polypeptidet ifølge krav 43, hvor den veterinære sammensætning er en stor oral dosis, et supplement til oralt foder eller supplemeent til fast foder.

1/26

Fig. 1A

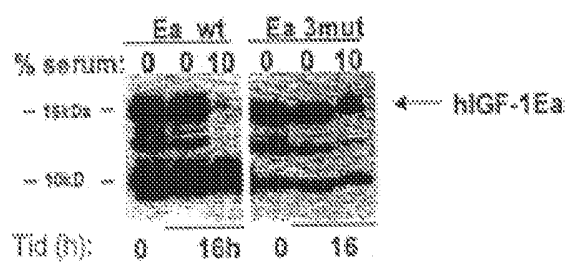


Fig. 1B

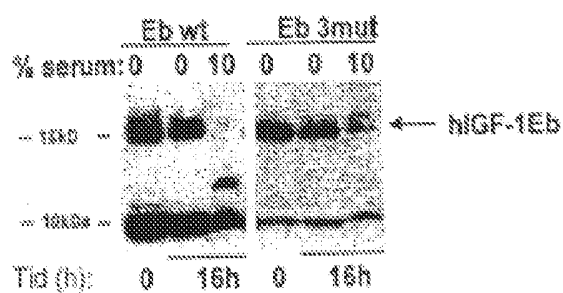
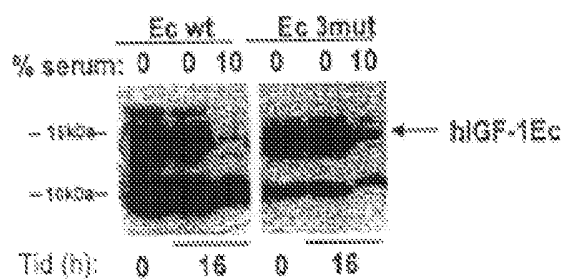
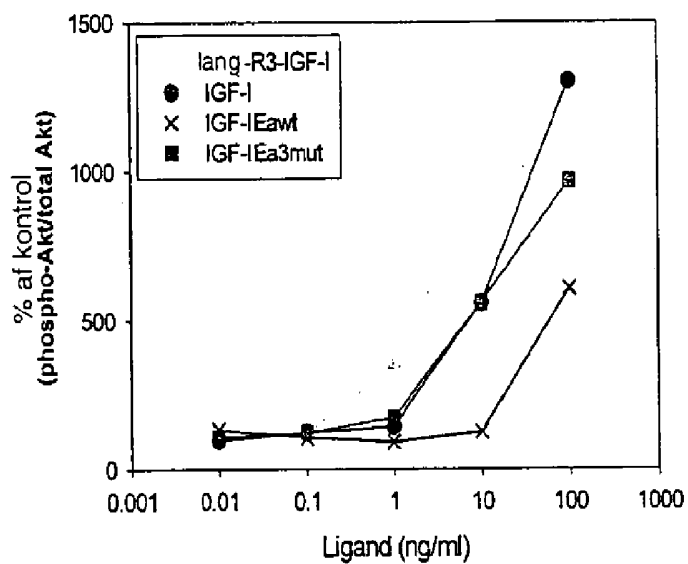
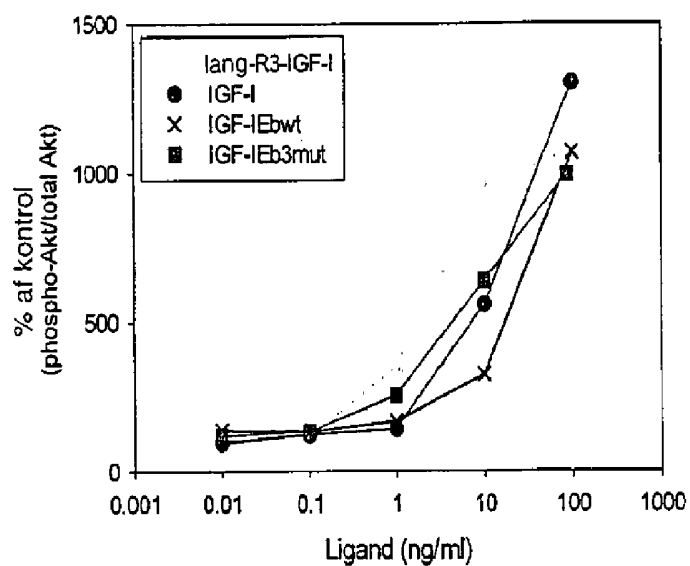


Fig. 1C



2/20

Fig. 2A**Fig. 2B**

3/20

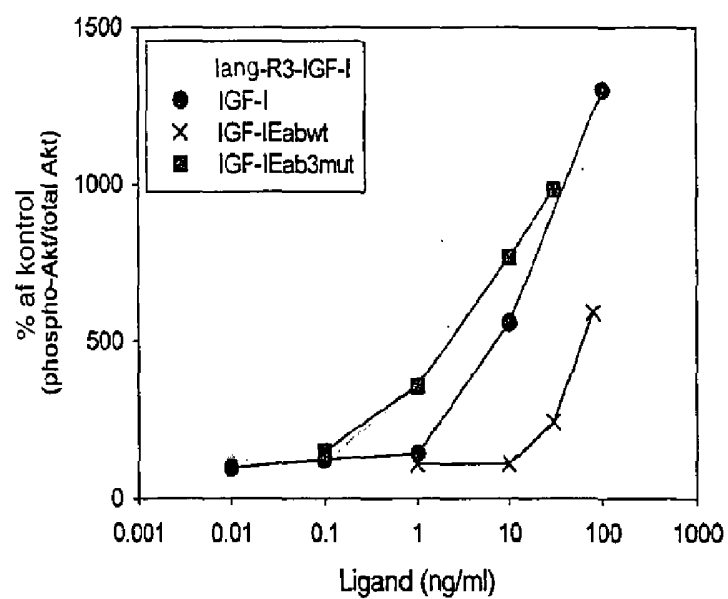
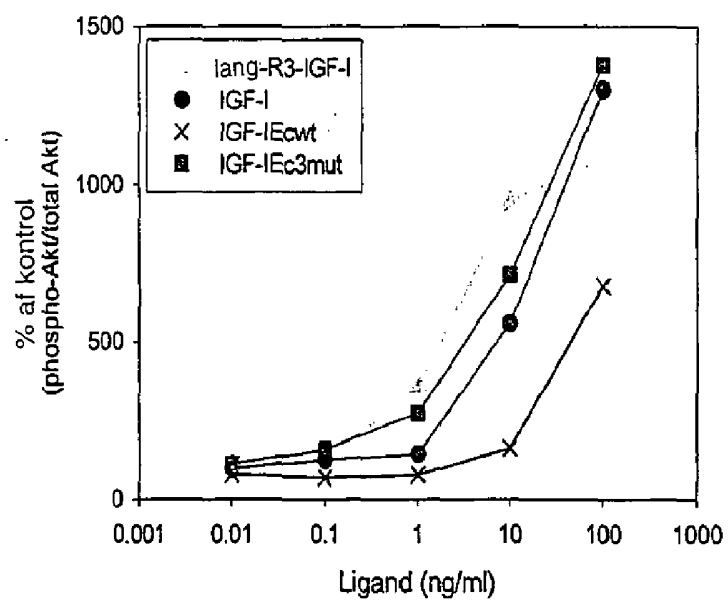
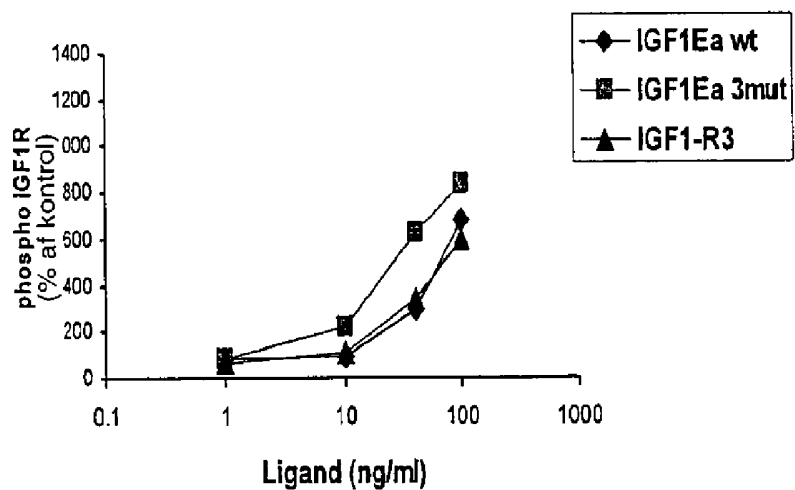
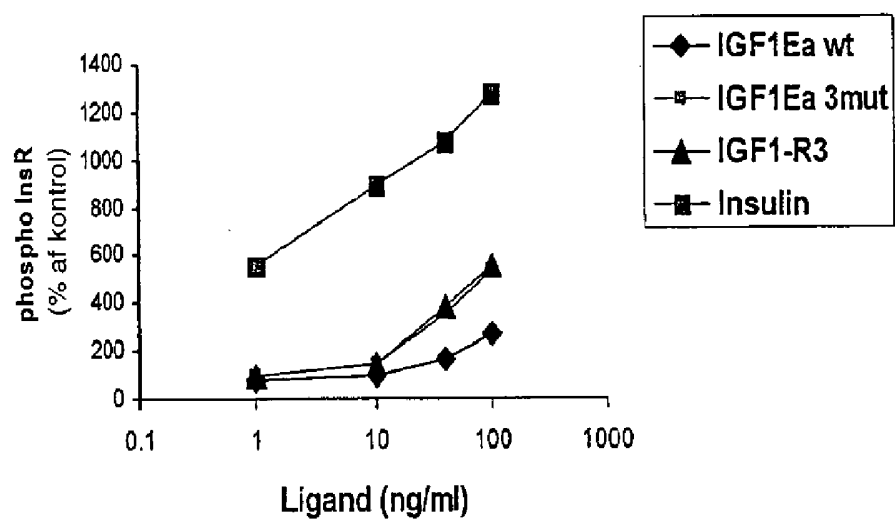
Fig. 2C**Fig. 2D**

Fig. 3A**Fig. 3B**

5/20

Fig. 3C

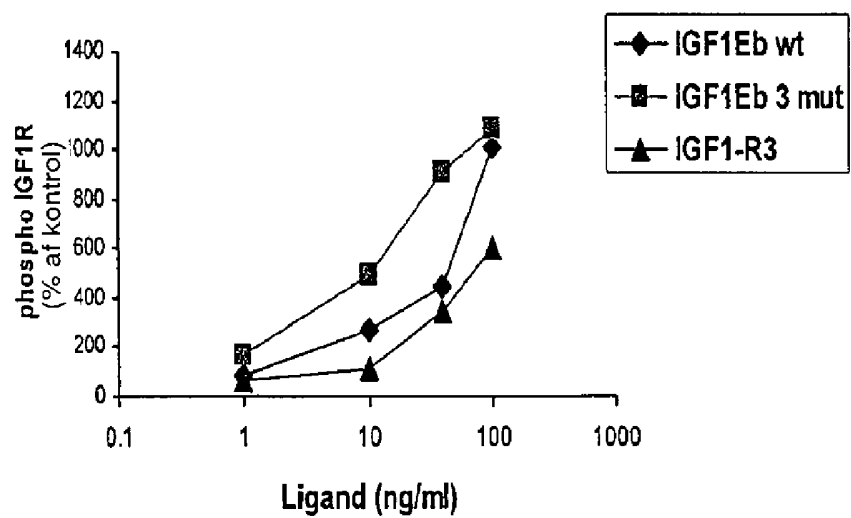
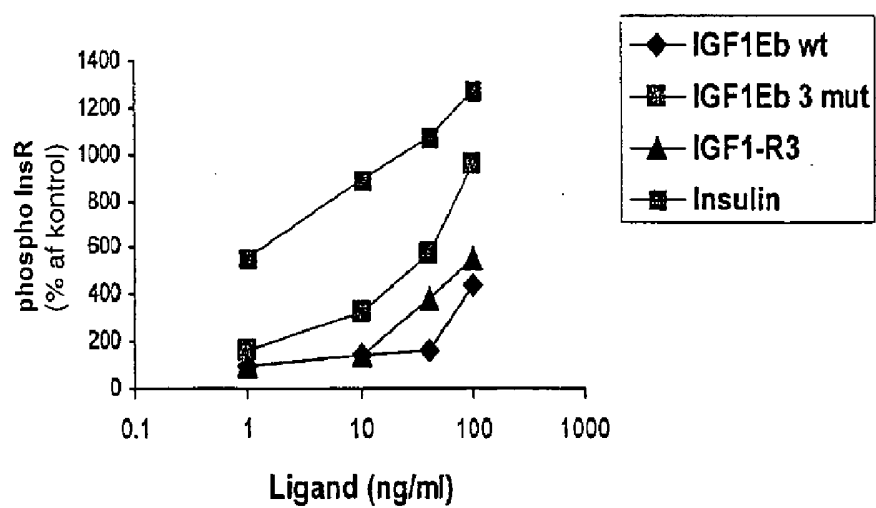


Fig. 3D



6/20

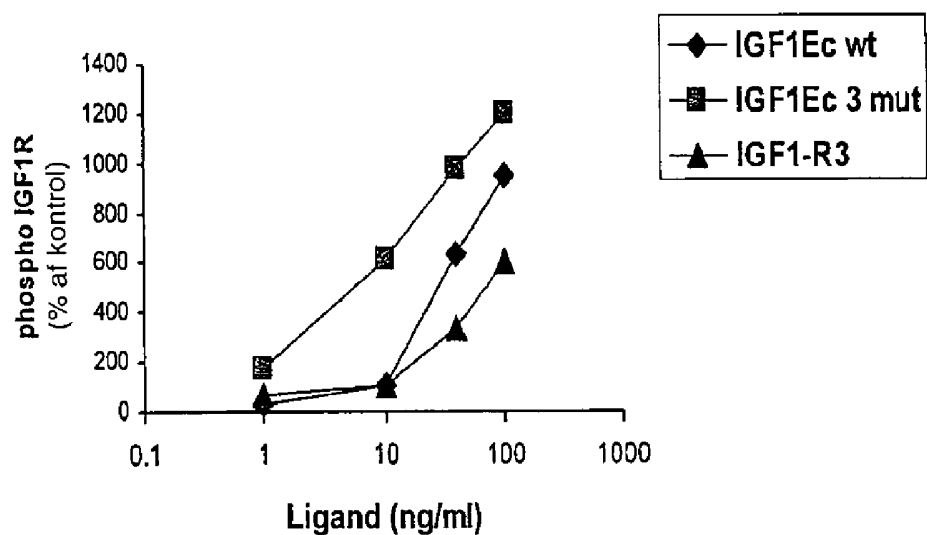
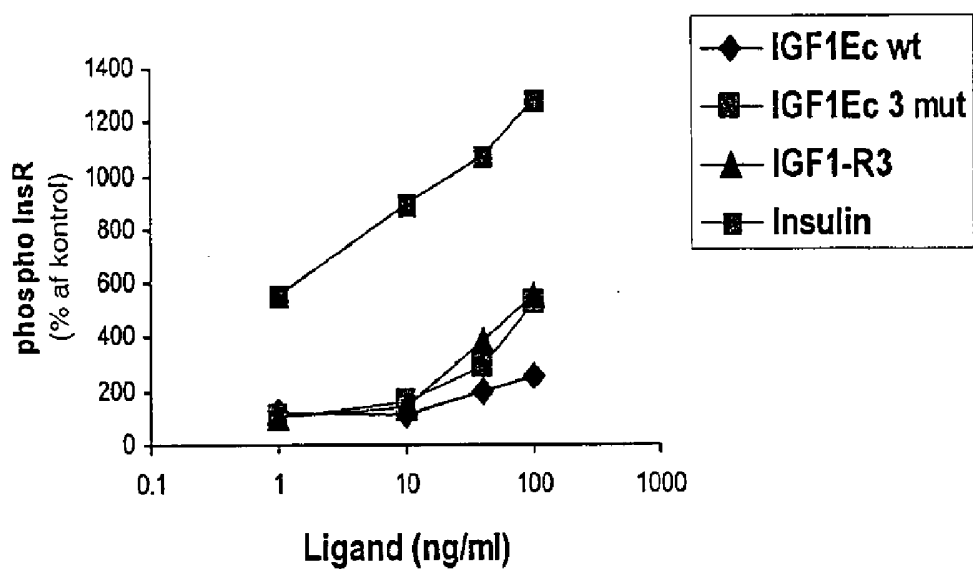
Fig. 4A**Fig. 4B**

Fig. 4C

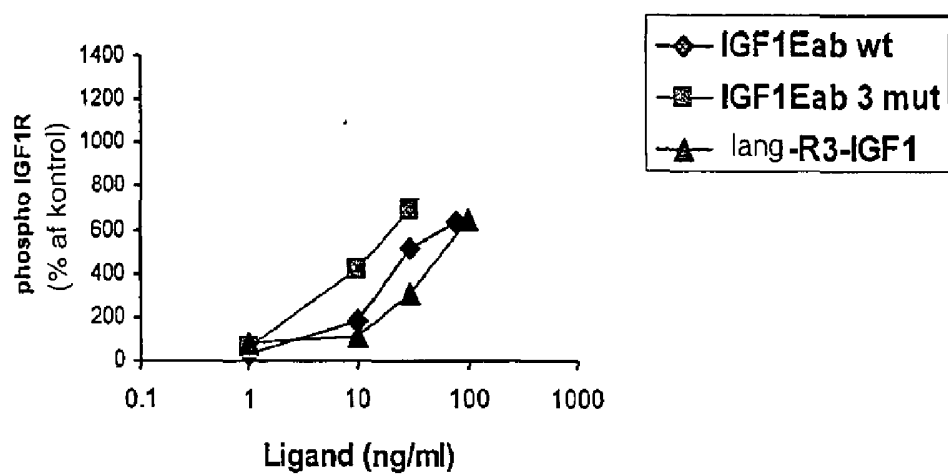


Fig. 4D

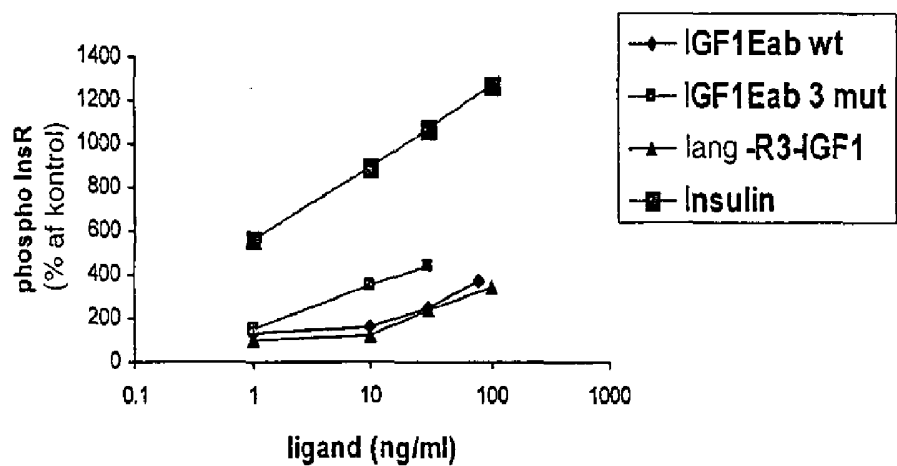


Fig. 5

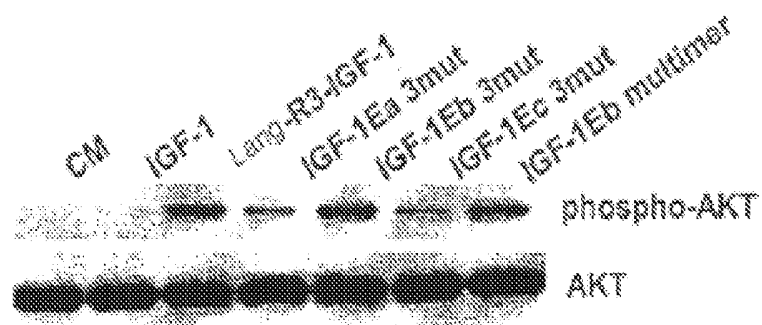


Fig. 6A

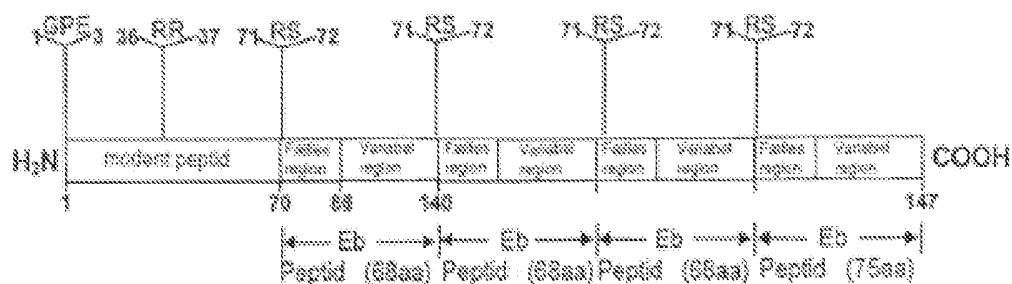


Fig. 6B

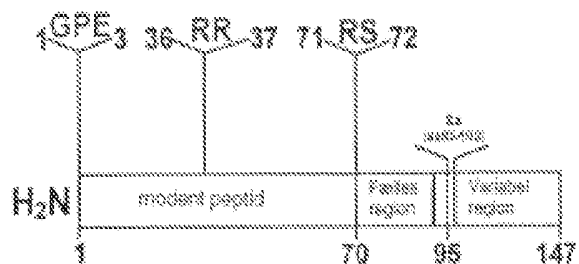


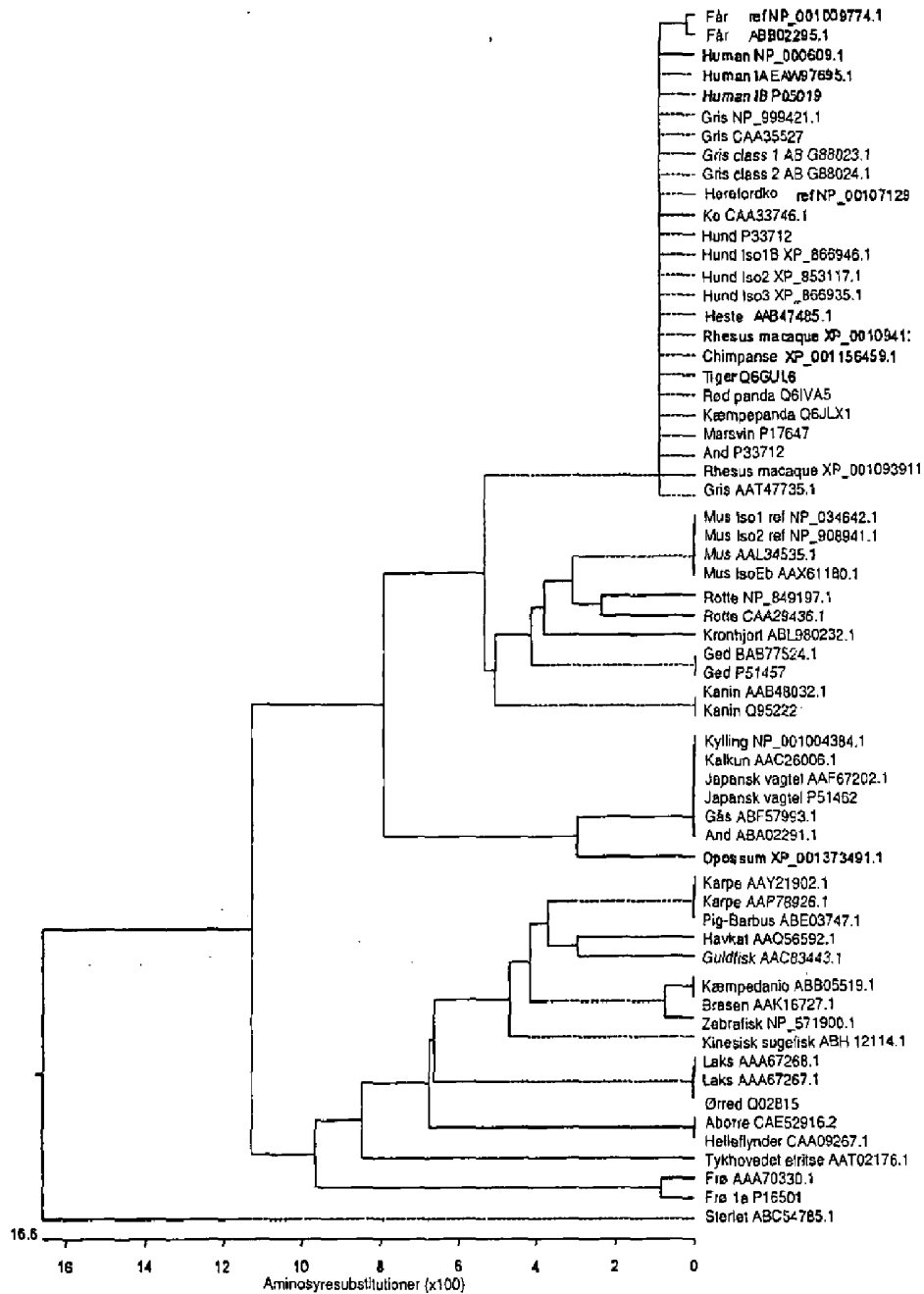
Fig. 7A

SEQ ID NO

Majoritet	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
	50 60 70 80 90 100 110	
Human IGF-1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Human IA EAM97695.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Human IB P05019	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Gris ref NP_999421.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Gris CAA33527	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Gris class1 ABG80023.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Gris class2 ABG80024.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Herofordko ref NP_001071296.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Ko CAA33746.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Får ref NP_001009774.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKAASA	85
Får AB802295.1	-----LVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKAASA	86
Ged BAB77524.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTRES	87
Ged P51457	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTRES	87
Hund P33712	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Hund Iso1B XP_866946.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Hund Iso2 XP_853117.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Hund Iso3 XP_866935.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Hestie AAB47485.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Rhesus macaque XP_001094129.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Chimpansee XP_001156459.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Tiger Q6GUL6	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Rød panda Q61VA5	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Kæmpepanda Q6JLX1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	88
Kronhjort ABL98032.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTAAA	89
Kanin AAB480032.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTAAA	90
Kanin Q95222	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTAAA	90
Maršvin P17647	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Rolle ref NP_841917.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	1
Rolle CAA29436.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	92
Mus Iso1 ref NP_034642.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTAAA	93
Mus Iso2 ref NP_908941.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	93
Mus AAL34535.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	93
Mus ISOX AAX61180.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	93
Kylling NC_001004384.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Kalkun AAC26906.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Japansk vagtel AAF67202.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Japansk vagtel P51462	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Gås ABF57993.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
And P33712	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPAKSA	94
And ABA02291.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Laks AAB67268.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Laks AAB67267.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	94
Steriet ABC54785.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	96
Aborre CAE52916.2	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	97
Ørred Q28215	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	98
Helleflynder CAA09267.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	98
Havkal AAB56592.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	99
Karpe AAY21902.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	100
Karpe AAP78926.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	100
Kæmpepanda ABB05519.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	101
Zebrafisk NP_571900.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	102
Kinesisk sugel	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	103
Pig-Barbus ABB03747.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	104
Tykhovedet elsket AAO2176.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	104
Guldfisk AAC33443.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	105
Fra AAK70330.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	106
Brassen AAK16727.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	107
Fra la P16501	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	107
Rhesus macaque XP_001093911.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	108
Opomus XP_001373491.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	108
Gris AAT17735.1	GPETLCGAEVLVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLLEMYCAPLKPTASA	108

10/20

Fig. 7B

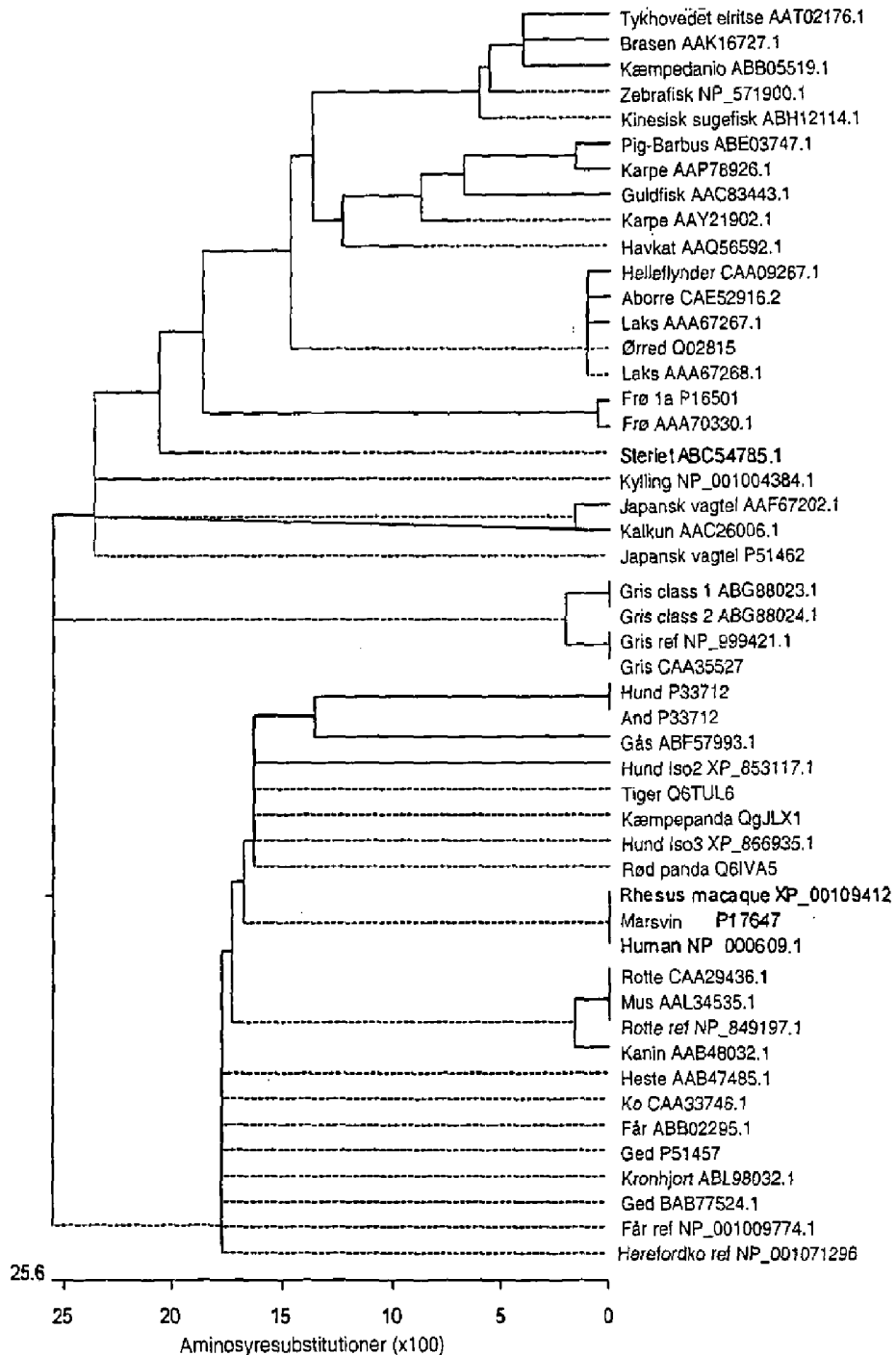


11/20

Fig. 8A

Majoritet	SEQ ID NO		
	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSTGNKNYRM 109		
	10	20	30
Human Ea	RSVRAQRHTDMPKTQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	2	
Gris ref NP_999421.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSSGNKNYRM	109	
Gris CAA35527	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSSGNKNYRM	109	
Gris class1 ABG88023.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSSGNKNYRM	110	
Gris class2 ABG88024.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSSGNKNYRM	110	
Herefordko ref NP_001071296.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Ko CAA33746.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Får ref NP_001009774.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Får ABB02285.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Ged BAB77524.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Ged P51457	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Hund P33712	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	112	
Hund Iso2 XP_853117.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	113	
Hund Iso3 XP_866935.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	113	
Heste AAB47465.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Rhesus macaque XP_001094129.1	RSVRAQRHTDMPKTQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	2	
Tiger Q6GUL6	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	113	
Rød panda Q6IVA5	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	113	
Kæmpepanda Q6ULX1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	113	
Kronhjort ABL98032.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	111	
Kanin AAB48032.1	RSVRAQRHTDMPKTQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	114	
Marsvin P17647	RSVRAQRHTDMPKTQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	2	
Rotte ref NP_849197.1	RSIRAQRHTDMPKTQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	115	
Rotte CAA29436.1	RSIRAQRHTDMPKTQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	115	
Mus AAL34535.1	RSIRAQRHTDMPKTQKEVHLKNTSRGSGAGNKNYRM	115	
Kytiling NP_001004384.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGNTGNKNYRM	116	
Kalkun AAC26006.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGNTGNKNYRM	117	
Japansk vagtel AAP67202.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGNTGNKNYRM	116	
Japansk vagtel P51462	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGNTGNKNYRM	116	
Gås ABF57993.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNTSRGNTGN	118	
And P33712	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHLKNASRGSGAGNKNYRM	112	
Laks AAA67268.1	RSVRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	119	
Laks AAA67267.1	RSVRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	119	
Sterlet ABC54785.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	120	
Aborre CAE52916.2	RSVRAQRHTDMPRAPKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	121	
Ørred Q02815	RSVRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	119	
Hellefylender CAA09267.1	RSVRAQRHTDMPRAPKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	122	
Havkal AAQ56592.1	RSVRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	123	
Karpe AAY21902.1	RSIRAQRHTDMPKTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	124	
Karpe AAP78926.1	RSVRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	125	
Kæmpedanio ABQ05519.1	RSIRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	126	
Zebrafisk NP_571900.1	RSIRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	127	
Kinesisk sugefisk ABH12114.1	RSIRAQRHTDMPRTPKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	128	
Pig-Barbus ABE03747.1	RSIRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	129	
Tykhovedet elritse AAT02176.1	RSIRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	130	
Guldfisk AAC83443.1	RSIRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	131	
Frø AAA70330.1	RSVRAQRHTDMPKAQKEVHPKNTSRGNTGSRGFRM	132	
Brasen AAK16727.1	RSIRAQRHTDMPRTAKKEVHQKNSRGNTGGRNYRM	133	
Frø la P16501	RSVRTQRHTDMPKAQKEVHPKNTSRGNTGSRGFRM	134	

12/20

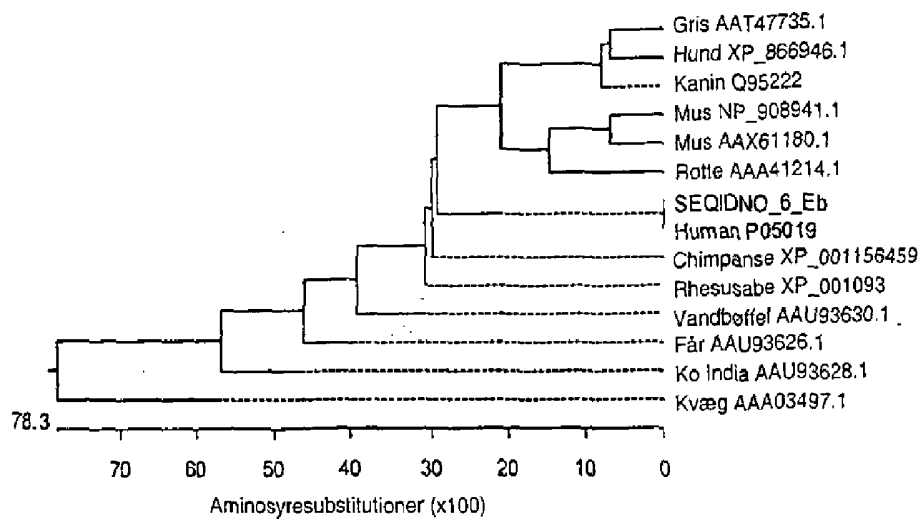
Fig. 8B

13/20

Fig. 9A

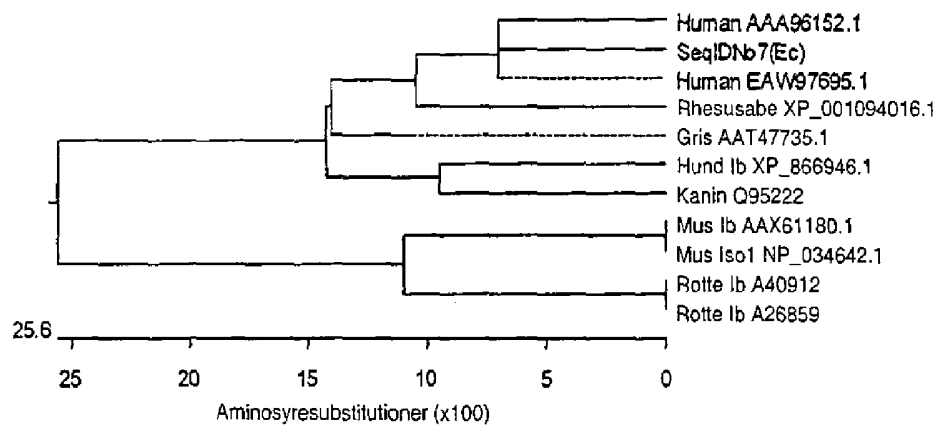
Majoriel	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
	10 20 30 40 50 60 70
Human Eb	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Human p05019	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Gris AAT47735.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Ko India AAU93628.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Kvæg AAA03497.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Vandbøffl AAU93630.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Får AAU93626.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Hund XP_865946.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Kenin Q95222	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Chimpanse XP_001164459.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Rhesusabe XP_001093911.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Mus NP_908941.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Ratte AAA41214.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
Mus AAAC61180.1	-----RSVLAQRHTDHPKTKYQPPSTNPKTKSQRARRKGGPKTHPGGEOKE-----
	Seq ID no
	135
Majoriel	-----
	--
Human Eb	GK 3
Human p05019	GK 3
Gris AAT47735.1	136
Ko India AAU93628.1	137
Kvæg AAA03497.1	138
Vandbøffl AAU93630.1	139
Får AAU93626.1	140
Hund XP_865946.1	141
Kenin Q95222	142
Chimpanse XP_001164459.1	GK 143
Rhesusabe XP_001093911.1	GK 144
Mus NP_908941.1	145
Ratte AAA41214.1	146
Mus AAAC61180.1	147

14/20

Fig. 9B

	SEQ ID NO
Majoritat	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKKTKSQRRRKGSTFEEH- 148
	- - - - - + - - - - - + - - - - - + - - - - - +
	10 20 30 40
	- - - - - + - - - - - + - - - - - + - - - - - +
human Ec	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKNKTSQRR-KGSTFEERK 4
Human EAW97695.1	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKNKTSQRR-KGSTFEER 109
Human AUA96152.1	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKNKTSQRR-KGSTFEER 149
Gris AAT47735.1	RSVRAQRHTDMPKAQKYQPPSTNKKTKSQRRRKGSTFEEH 150
Hund lb XP_866946.1	RSVRAQRHTDMPKAQKYHPSTTTRMKSQRRRKGSTFEEC 151
Kanin Q95222	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKKMKSQRRRKGSTFEEH 152
Rhesusabe XP_001094016.1	RSVRAQRHTDMPKTKYQPPSTNKNYKSQRRRKGSTFEEH 153
Mus lb AAX61180.1	RSIRAQRHTDMPKTQKSPSLSTNKTKLQRRRKGSTFEEH 154
Mus Iso1 NP_034642.1	RSIRAQRHTDMPKTQKSPSLSTNKTKLQRRRKGSTFEEH 154
Rotte lb A40912	RSIRAQRHTDMPKTQKSPSLSTHKKRKLQRRRKGSTLEE 155
Rotte lb A26859	RSIRAQRHTDMPKTQKSPSLSTHKKRKLQRRRKGSTLEE 155

16/20

Fig. 10B

17/20

Fig. 11A

Major:ort	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
	10 20 30 40 50 60
Human IGF-2	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRP-----AS-----RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Human NP_000603.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRP-----AS-----RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Gris NP_09048.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Kvaeg NP_776512.2	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPSS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Fär NP_001009311.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPSS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Hund iso1 XP_540785.2	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Hund iso2 XP_851137.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Hund iso3 XP_883200.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Rod junglehane XP_421026.2	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Rottle NP_113699.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Mus NP_034644.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Chimpanse XP_001153640.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Zebrafisk iso1 XP_001338042.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Zebrafisk iso2a NP_001001815.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Zebrafisk iso2b NP_571508.1	AYRPSSETLGGELVDTLQFVCGDRGFYFS-----RPAS-RVNRRS--RGIVECCFRSCDLALLETCATPAK
Major:ort	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
	70 80 90 100 110 120 130
Human IGF-2	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSTORLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Human NP_000603.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSTORLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Gris NP_09048.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Kvaeg NP_776512.2	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Fär NP_001009311.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Hund iso1 XP_540785.2	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Hund iso2 XP_851137.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Hund iso3 XP_883200.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Rod junglehane XP_421026.2	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Rottle NP_113699.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Mus NP_034644.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Chimpanse XP_001153640.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Zebrafisk iso1 XP_001338042.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Zebrafisk iso2a NP_001001815.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
Zebrafisk iso2b NP_571508.1	SERDVSTP-----PTVLPMDFPRYPVCGKFFQYDTW--KQSAQRLRGLPALLRARRGRMLAKELAEFAREAKR--HRPLI
	SEQ ID NO
Major:ort	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 156
	140 150
Human IGF-2	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 7
Human NP_000603.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 157
Gris NP_09048.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 158
Kvaeg NP_776512.2	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 159
Fär NP_001009311.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 160
Hund iso1 XP_540785.2	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 161
Hund iso2 XP_851137.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 162
Hund iso3 XP_883200.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 163
Rod junglehane XP_421026.2	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 164
Rottle NP_113699.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 165
Mus NP_034644.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 166
Chimpanse XP_001153640.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 167
Zebrafisk iso1 XP_001338042.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 168
Zebrafisk iso2a NP_001001815.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 169
Zebrafisk iso2b NP_571508.1	ALPTQDPA-HGGASPEASGNK--- 170

18/20

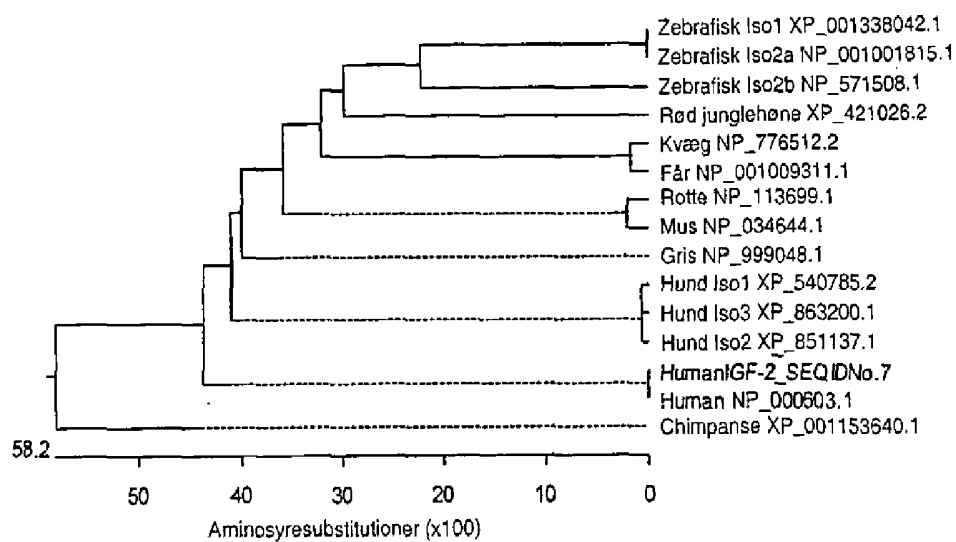
Fig. 11B

Fig. 12A

Majoritet	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
	70 80 90 100 110 120 130
Human IGF-2	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSTQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Human NP_000603.1	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSTQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Gris NP_999048.1	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGRTLAKELEAVREAKR-HRPLTAR
Kvaeg NP_776512.2	RDVSAS-----TTVLDPDVTAYPVGKFFQYDTW-KQSTQRLRAGLPALLAARAGRTLAKELEALREAKS-HRPLIAL
Får NP_001009311.1	RDVSAS-----TTVLDPDVTAYPVGKFFQYDTW-KQSTQRLRAGLPALLAARAGRTLAKELEALREAKS-HRPLIAL
Hund Iso1 XP_540785.2	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Hund Iso2 XP_851137.1	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Hund Iso3 XP_863200.1	RDVSTP-----PTVLDPDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Rød junglehøne XP_421026.2	RDLSATSLAGL---PALNKESFOKPSHAKYSKYNVWQKSSQRLQREVPGILRARRYRNQAEGLQAAEERAMHRFLISL
Rotte NP_113699.1	RDVSTS-----QAVLPDDFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIVL
Mus NP_034644.1	RDVSTS-----QAVLPDDFFRYPVGKFFQYDTW-KQSAQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIVL
Chimpanse XP_001153640.1	RHLIFS-----PTVSQDNFFRYPVGKFFQYDTW-KQSTQRLRAGLPALLAARAGHVLAKELAFREAKR-HRPLIAL
Zebrafisk Iso1 XP_001338042.1	RDVSATSLQVLPVMPALKEVPRKHVTVKYSKYDVWQRKAAQRLRAGIPALLAARKFRQAEIKAQEQLLH-HRPLITL
Zebrafisk Iso2a NP_001001815.1	RDVSATSLQVLPVMPALKEVPRKHVTVKYSKYDVWQRKAAQRLRAGIPATLAARKFRQAEIKAQEQLLH-HRPLITL
Zebrafisk Iso2b NP_571508.1	RDVSS7SLQVFPVSQALHKDT---INVKYSKYEVNQKAAQRLRAGVPSILLARKFRQAEIKAQEQTSF-HRPLMTL

Majoritet	SEQ ID NO
	PTQDPA-HGGASPEASSNRK 170
	140 150
Human IGF-2	PTQDPA-HGGAPPEMASNRK 6
Human NP_000603.1	PTQDPA-HGGAPPEMASNRK 6
Gris NP_999048.1	PTADPAHGGASPEASGNRK 171
Kvaeg NP_776512.2	PTQDPATHGGASSKASSD 172
Får NP_001009311.1	PTQDPATHGGASSEASSD 173
Hund Iso1 XP_540785.2	PTHDPATHGGASPEASGNQK 174
Hund Iso2 XP_851137.1	PTHDPATHGGASPEASGNQK 174
Hund Iso3 XP_863200.1	PTHDPATHGGASPEASGNQK 174
Rød junglehøne XP_421026.2	PSQRPP-APRASPEATGPQE 175
Rotte NP_113699.1	PPKDPA-HGGASSEMSNNHQ 176
Mus NP_034644.1	PPKDPA-HGGASSEMSNNHQ 177
Chimpanse XP_001153640.1	PTQDPA-HGGAPPEMASNRK 178
Zebrafisk Iso1 XP_001338042.1	PSKLPP---ILLPTENYVSHK 179
Zebrafisk Iso2a NP_001001815.1	PSKLPP---ILLPTENYVSHK 179
Zebrafisk Iso2b NP_571508.1	PNRQPA---IVPHVQISTSRK 180

20/20

Fig. 12B