(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0047334
(43) 공개일자 2023년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/46 (2006.01) *A61F 2/07* (2013.01)
A61K 47/64 (2017.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C12N 9/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/465 (2013.01)
A61F 2/07 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7045745
(22) 출원일자(국제) 2021년05월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/034576
(87) 국제공개번호 WO 2021/243054
국제공개일자 2021년12월02일
(30) 우선권주장
63/030,870 2020년05월27일 미국(US)

(71) 출원인
이노자임 파마, 인코포레이티드
미국 02210 매사추세츠 보스톤 슈트 400 섬머 스트리트 321
베스트폴리세 빌헴스 우니베지태트 뮌스터
독일 48149 뮌스터 슐로스플라츠 2
(72) 발명자
러쉬, 프랭크
독일, 뮌스터 48149, 게바우데 디5, 뮌스터 대학교 알베르트-슈바이처-캠퍼스 1
톰슨, 데이비드
미국, 02210 매사추세츠, 보스톤, 슈트 400, 섬머 스트리트 321
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한) 다래

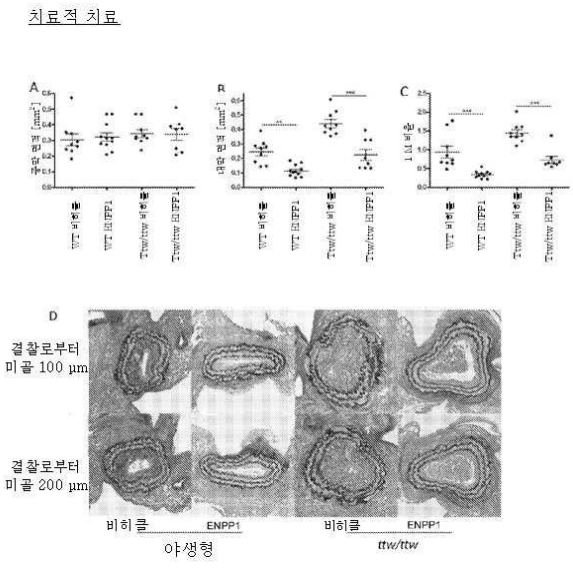
전체 청구항 수 : 총 149 항

(54) 발명의 명칭 **혈관 평활근 세포 증식을 억제하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 개시는, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 투여함으로써 석회화 또는 골화의 병리학적 질환을 초래하는 엑토뉴클레오티드 피로포스파타아제 포스포디에스테라아제-1(ENPP1)의 결핍을 갖지 않는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
A61K 47/643 (2017.08)
A61K 47/6815 (2017.08)
A61P 9/10 (2018.01)
C12N 9/16 (2013.01)
C12Y 301/04001 (2013.01)
C12Y 306/01019 (2013.01)
(72) 발명자
니츠케, 이본
독일, 뮌스터 48149, 게바우데 디5, 뮌스터 대학교 알베르트-슈바이처-캠퍼스 1
터켈타웁, 로버트
미국, 02210 매사추세츠, 보스톤, 슈트 400, 섬머 스트리트 321

명 세 서

청구범위

청구항 1

조직 손상이 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP1 제제를 대상체에게 투여하여, 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥에 대한 손상을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착을 겪는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 대상체는 동맥에서 재협착을 겪는, 방법.

청구항 7

수술 부위에서 수술이 필요한 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 대상체의 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP1 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함하는, 방법.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 스텐트의 배치를 포함하는, 방법.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 혈관성형술을 포함하는, 방법.

청구항 13

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 데 효과적인 양의 ENPP1 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP1 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 세포외 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 촉매 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 21

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 99 내지 925를 포함하는, 방법.

청구항 22

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 이종 단백질은 포유동물에서 ENPP1 폴리펩티드의 순환 반감기를 증가시키는, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 면역글로불린 분자는 IgG1 분자인, 방법.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 이종 단백질은 알부민 분자인, 방법.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 단백질은 상기 ENPP1 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단인, 방법.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 링커를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 링커는 상기 ENPP1 폴리펩티드 및 상기 이종 단백질을 분리하는, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함하고: $(GGGGS)_n$, 여기서 n은 1 내지 10의 정수인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 대상체에게 피하 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 33

조직 손상이 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여, 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥에 대한 손상을 포함하는, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함하는, 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착을 겪는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 대상체는 동맥에서 재협착을 겪는, 방법.

청구항 39

수술 부위에서 수술이 필요한 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 대상체의 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함하는, 방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 스텐트의 배치를 포함하는, 방법.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 혈관성형술을 포함하는, 방법.

청구항 45

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 데 효과적인 양의 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 46

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 데 효과적인 양의 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여, 상기 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 47

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 48

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 49

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 50

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 51

제33항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 세포외 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 52

제33항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 촉매 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 53

제33항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 49-875를 포함하는, 방법.

청구항 54

제33항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 이종 단백질은 포유동물에서 ENPP3 폴리펩티드의 순환 반감기를 증가시키는, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역인, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 면역글로불린 분자는 IgG1 분자인, 방법.

청구항 58

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 이종 단백질은 알부민 분자인, 방법.

청구항 59

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 단백질은 상기 ENPP3 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단인, 방법.

청구항 60

제33항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP3 제제는 링커를 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 링커는 상기 ENPP3 폴리펩티드 및 상기 이종 단백질을 분리하는, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 상기 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함하고: $(GGGGS)_n$, 여기서 n은 1 내지 10의 정수인, 방법.

청구항 63

제33항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP3 제제는 대상체에게 피하 투여되는, 방법.

청구항 64

제33항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP3 제제는 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 65

코팅된 스텐트로서,

혈관 스텐트; 및

스텐트 상의 코팅으로서, ENPP1 제제; 및

상기 ENPP1 제제를 위한 담체를 포함하는, 상기 코팅을 포함하고,

여기서 상기 코팅은 매일 1-10 μg/ml의 속도로 상기 ENPP1 제제를 스텐트로부터 방출하도록 구성되는, 코팅된 스텐트.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 코팅의 총 중량을 기준으로, 1 wt% 내지 50 wt%의 양인, 코팅된 스텐트.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 ENPP1, ENPP1-Fc, ENPP1-알부민 및 ENPP1 mRNA로 이루어진 군으로부터 선

택되는, 코팅된 스텐트.

청구항 68

제65항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP1 제제와 비반응성인, 코팅된 스텐트.

청구항 69

제65항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP1 제제에 물리적으로 결합된 고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 70

제65항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP1 제제에 화학적으로 결합된 고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 71

제65항에 있어서, 상기 담체는 고분자 생분해성 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 72

제65항에 있어서, 상기 담체는 비-고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 비-고분자 담체는 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 코팅된 스텐트.

청구항 74

제65항에 있어서, 상기 담체는 체온에서 액체인, 코팅된 스텐트.

청구항 75

제65항에 있어서, 상기 담체는 체온에서 고체인, 코팅된 스텐트.

청구항 76

조직 손상을 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 조직 손상에 근접한 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 상기 대상체는 ENPP1 결핍이 아니며, 이에 의해 상기 대상체에서 상기 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함하는, 방법.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 조직 손상은 상기 동맥 내에 비-용출 동맥 스텐트의 사전 배치에 기인하거나, 상기 ENPP1 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트의 사전 배치에 기인하는, 방법.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 80

수술 부위에서 수술을 필요로 하는 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 상기 수술 부위에 근위

인 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 상기 대상체는 ENPP1 결핍이 아니며, 이에 의해 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함하는, 방법.

청구항 84

제80항에 있어서, 수술이 필요로 하는 병태는 상기 동맥에 비-용출 동맥 스텐트의 사전 배치에 기인하는, 방법.

청구항 85

제80항에 있어서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 ENPP1 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인하는, 방법.

청구항 86

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 혈관성형술을 포함하는, 방법.

청구항 87

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 이를 완화시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 상기 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 90

제77항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 91

제77항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 92

제77항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 93

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 세포외 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 94

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 촉매 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 95

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 99 내지 925를 포함하는, 방법.

청구항 96

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 이종 단백질은 포유동물에서 ENPP1 폴리펩티드의 순환 반감기를 증가시키는, 방법.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역인, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 면역글로불린 분자는 IgG1 분자인, 방법.

청구항 100

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 이종 단백질은 알부민 분자인, 방법.

청구항 101

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 단백질은 ENPP1 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단인, 방법.

청구항 102

제96항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP1 제제는 링커를 포함하는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 링커는 상기 ENPP1 폴리펩티드 및 상기 이종 단백질을 분리하는, 방법.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, 상기 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함하고: $(GGGGS)_n$, 여기서 n은 1 내지 10의 정수인, 방법.

청구항 105

조직 손상을 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 조직 손상에 근접한 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 대상체의 상기 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥에 대한 손상을 포함하는, 방법.

청구항 107

제105항 또는 제106항에 있어서, 상기 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함하는, 방법.

청구항 108

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있는, 방법.

청구항 109

수술 부위에서 수술을 필요로 하는 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 상기 수술 부위에 근위인 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 112

제109항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함하는, 방법.

청구항 113

제109항에 있어서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 동맥에 비-용출 동맥 스텐트의 사전 배치한 것에 기인하는 방법.

청구항 114

제109항에 있어서, 수술을 필요로 하는 상기 ENPP3 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인하는, 방법.

청구항 115

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 수술은 혈관성형술을 포함하는, 방법.

청구항 116

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 이를 완화시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 117

심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 상기 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 118

제105항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ENPP1 결핍이 아닌, 방법.

청구항 119

제105항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 120

제105항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산인, 방법.

청구항 121

제105항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 122

제105항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 123

제105항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 세포외 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 124

제105항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 촉매 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 125

제105항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 49-875를 포함하는, 방법.

청구항 126

제119항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함하는, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 이종 단백질은 포유동물에서 상기 ENPP3 폴리펩티드의 순환 반감기를 증가시키는, 방법.

청구항 128

제126항 또는 제127항에 있어서, 상기 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역인, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 면역글로불린 분자는 IgG1 분자인, 방법.

청구항 130

제126항 또는 제127항에 있어서, 상기 이종 단백질은 알부민 분자인, 방법.

청구항 131

제124항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이종 단백질은 상기 ENPP3 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단인, 방법.

청구항 132

제105항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, ENPP3 제제는 링커를 포함하는, 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 링커는 상기 ENPP3 폴리펩티드 및 상기 이종 단백질을 분리하는, 방법.

청구항 134

제132항 또는 제133항에 있어서, 상기 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함하고: $(GGGGS)_n$, 여기서 n은 1 내지 10의 정수인, 방법.

청구항 135

코팅된 스텐트로서,

혈관 스텐트; 및

스텐트 상의 코팅으로서, ENPP3 제제; 및

상기 ENPP3 제제를 위한 담체를 포함하는, 상기 코팅을 포함하고,

여기서 상기 코팅은 매일 1-10 μg/ml의 속도로 상기 ENPP3 제제를 스텐트로부터 방출하도록 구성되는, 코팅된 스텐트.

청구항 136

제135항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 코팅의 총 중량을 기준으로, 1 wt% 내지 50 wt%의 양인, 코팅된 스텐트.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 ENPP3, ENPP3-Fc, ENPP3-알부민 및 ENPP3 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 코팅된 스텐트.

청구항 138

제135항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP3 제제와 비반응성인, 코팅된 스텐트.

청구항 139

제135항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP3 제제에 물리적으로 결합된 고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 140

제135항에 있어서, 상기 담체는 상기 ENPP3 제제에 화학적으로 결합된 고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 141

제135항에 있어서, 상기 담체는 고분자 생분해성 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 142

제135항에 있어서, 상기 담체는 비-고분자 담체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 비-고분자 담체는 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 코팅된 스텐트.

청구항 144

제135항에 있어서, 상기 담체는 체온에서 액체인, 코팅된 스텐트.

청구항 145

제135항에 있어서, 상기 담체는 체온에서 고체인, 코팅된 스텐트.

청구항 146

전술한 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP1 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 147

전술한 청구항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP3 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 148

제65항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP1 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP1 변이체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

청구항 149

제135항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ENPP3 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP3 변이체를 포함하는, 코팅된 스텐트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 5월 27일에 출원된 미국 특허 출원 제63/030,870호에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 2021년 5월 27일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 4427-10102_sequence_ST25.txt이며, 크기는 340 킬로 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 근내막 증식(myointimal proliferation) 또는 근내막 과다형성(myointimal hyperplasia)은 혈관 벽의 평활근 세포의 비정상적인 증식을 특징으로 하는 혈관계의 복잡한 병리학적 과정이다. 증식하는 평활근 세포는 내피하 영역으로 이동하여, 혈관 내강의 협착증 및 폐색을 유발할 수 있는, 과다형성 병변을 형성한다.

[0006] 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 신내막 과다형성은 모두 심혈관 질환(CVD)에 기여하는데, 죽상동맥경화증은 초기 고유 혈관 협착증을 야기하고, 신내막 과다형성은 수술적 중재 후 재발성 협착증을 초래한다. 스텐트가 선택된 관상 동맥 병변에서 재협착의 위험을 완화시키지만, 스텐트-내 재협착은 여전히 빈번하고 종종 난치성인 임상적 문제이다. 스텐트 배치는 혈관 벽을 직접적으로 손상시키고 종종 혈관 재협착으로 이어지는 신내막 과다형성(neointimal hyperplasia)을 촉발하여, 스텐트가 혈관성형술 후 혈관 반동을 즉시 방지함에도 불구하고 내강을 좁히고, 이후 수축성 재형성이 생길 수 있다. 관상 동맥 스텐트를 가진 환자에서 신내막 과다형성의 발생 및 재발의 기저가 되는 메커니즘은 아직 이해되지 않는다.

[0007] 혈관성형술과 같은 경피적 관상동맥 중재술 후, 신내막 과다형성이 또한 재협착의 주요 원인이다. 정맥 및 인공 이식편과 같은 우회 도관에서의 신내막 과다형성은 혈관 중재술의 장기적인 성공을 크게 제한한다. 신내막 과다형성은 관상 동맥 및 말초 동맥 우회술에 사용되는 정맥 및 보철 도관, 및 혈액투석 액세스를 위해 생성된 동정맥루(AVF) 모두를 포함하는, 모든 형태의 혈관 이식편에 영향을 미칠 수 있다.

[0008] 매년 전 세계적으로 1백만 개가 넘는 혈관 이식편이 이식된다. 이들 이식편의 최대 50%는 문합 부위에서의 신내막 과다형성의 발생으로 인해 수술 후 첫번째 18개월 이내에 실패한다. 이러한 병리를 예방하기 위한 치료의 결여는 주요 문제이며 여전히 효과적으로 해결되어야 한다. 따라서, 다양한 임상 중재에서 신내막 과다형성을 예방하고 또는 감소시키기 위한 효율적인 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 개시는, 적어도 부분적으로, ENPP1 단백질 활성 또는 발현 중 하나 또는 둘 모두가 결핍되지 않은 대상체에서 가용성 ENPP1 또는 ENPP3의 투여가 혈관 평활근 세포의 바람직하지 않은 증식을 억제할 수 있다는 예상치 못한 발견에 기초한다. 아래의 작업 예에서 제시된 바와 같이, 가용성 ENPP1 또는 ENPP3의 투여는 ENPP1 발현 또는 활성이 결핍되지 않은 야생형 마우스에서 조직 손상 후 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하였다.

[0010] 따라서, 일 측면에서, 본 개시는 조직 손상을 갖는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0011] 따라서, 일 측면에서, 본 개시는 조직 손상을 갖는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0012] 일부 실시예에서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아니다.

[0013] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 임의의 동맥 또는 정맥에 대한 손상이다. 동맥은, 예를 들어, 관상 동맥 또는 경동맥일 수 있다.

[0014] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치의 결과이다. 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있다. 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 재협착을 겪는다. 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 동맥에서 재협착을 겪는다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 개시는 수술을 필요로 하는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은: 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 개시는 수술을 필요로 하는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은: 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0017] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나는 또한 대상체에서, 예를 들어, 손상 부위 또는 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 존재를 검출하고/하거나 이의 양을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 검출 및/또는 측정은 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제의 투여 전, 투여 중, 또는 투여 후에 발생할 수 있다.

[0018] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP1 변이체를 포함한다.

[0019] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP3 변이체를 포함한다.

[0020] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제(예: ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제)는 수술 전에 투여된다.

[0021] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제(예: ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제)는 수술 중에 투여된다.

[0022] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제(예: ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제)는 수술 후에 투여된다.

[0023] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제(예: ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제)는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 투여된다.

[0024] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나는 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함한다.

[0025] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 동맥 우회로 이식술(artery bypass grafting)을 포함한다.

[0026] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 동맥 스텐트의 배치를 포함한다.

[0027] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 혈관성형술을 포함한다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 개시는 비수술적 조직 손상의 위험이 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식에 대한 예방(prophylaxis) 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 비수술적 조직 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 예방하거나 혈관 평활근 세포 증식의 정도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 비수술적 조직 손상은 무딘 힘 외상(blunt force trauma)을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 다음 중 어느 하나의 위험에 처해 있다: 바람직하지 않은 평활근 세포 증식과 관련된 심혈관 장애, 죽상동맥경화성 심혈관 장애, 심근경색, 뇌졸중, 관상 동맥 질환 발생.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 개시는 비수술적 조직 손상의 위험이 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식에 대한 예방 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 비수술적 조직 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 예방하거나 혈관 평활근 세포 증식의 정도를 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 비수술적 조직 손상은 무딘 힘 외상을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 다음 중 어느 하나의 위험에 처해 있다: 바람직하지 않은 평활근 세포 증식과 관련된 심혈관 장애, 죽상동맥경화성 심혈관 장애, 심근경색, 뇌졸중, 관상 동맥 질환 발생.

[0030] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아니다.

[0031] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 심근경색 또는 뇌졸중을 치료하는 단계를 포함한다.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 ENP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 심근경색 또는 뇌졸중을 치료하는 단계를 포함한다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은: 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은: 치료학적 유효량의 ENPP1 또는 ENPP3 제제를 대상체에게 투여하여 대상체의 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0035] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아니다.

[0036] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 영아기의 전신성 동맥 석회화(GACI) 또는 상염색체 열성 저인산혈성 구루병 2형(ARHR2)을 앓고 있지 않다.

[0037] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 혈관 평활근 세포 증식은 대상체의 동맥 벽의 혈관내막(tunica intima)에서 일어난다.

[0038] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 혈관 외상을 포함한다.

[0039] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 수술도 절개 또는 절제와 같은, 관상동맥 개입을 포함한다.

[0040] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 상기 방법은 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 동시에 투여하면서 수술을 수행하는 단계를 포함한다.

[0041] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 상기 방법은 수술 또는 혈관 개입 전에 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0042] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 상기 방법은 제제를 투여하는 단계, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 동시에 투여하면서 수술을 수행하는 단계, 및 선택적으로 수술 후 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 상기 방법은 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 투여하는 단계, 수술을 수행하는 단계, 및 선택적으로 수술 후 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0044] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 허혈성 심질환(myocardial ischemia)을 앓고 있다.

[0045] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제는 상기 심근경색 및/또는 상기 뇌졸중에 대한 치료 후에 투여된다.

[0046] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 포함하거나 ENPP1 폴리펩티드다.

[0047] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하거나 핵산이다.

[0048] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하거나, 바이러스 벡터다.

[0049] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 포함하거나 ENPP3 폴리펩티드다.

[0050] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하거나 핵산이다.

[0051] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하거나, 바이러스 벡터이다.

[0052] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 세포외 도메인을 포함한다.

[0053] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 촉매 도메인을 포함한다.

[0054] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 99 내지 925를 포함한다.

[0055] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 49 내지 875를 포함한다.

[0056] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제는 이종 모이어티를 포함한다. 일부 실시예에서, 이종 모이어티는 이종 단백질이다.

[0057] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 모이어티는, 이종 모이어티가 없는 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제의 반감기에 비해, 포유동물에서 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제의 반감기를 증가시킨다.

[0058] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 모이어티는 IgG1과 같은, 면역글로불린 분자의 Fc 영역이다. 일부 실시예에서, 면역글로불린은 인간 면역글로불린이다.

[0059] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 모이어티는 알부민 분자이다.

[0060] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 모이어티는 ENPP1 폴리펩티드 또는 ENPP3 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단이다.

[0061] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제는 링커를 포함한다.

[0062] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 ENPP1 폴리펩티드 또는 ENPP3 폴리펩티드 및 이종 단백질을 분리한다.

[0063] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: (GGGGS)n, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다.

[0064] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 모이어티 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제는 대상체에게 피하 투여된다.

[0065] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제는 대상체에게 정맥내 투여된다.

[0066] 또 다른 측면에서, 본 개시는 혈관 스텐트; 및 스텐트 상의 코팅으로서, ENPP1 제제; 및 상기 ENPP1 제제를 위한 담체를 포함하는, 상기 코팅을 포함하는, 코팅된 스텐트를 특징으로 하고, 여기서 상기 코팅은 매일 1-10 μg/ml의 속도로 상기 ENPP1 제제를 스텐트로부터 방출하도록 구성된다.

[0067] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 코팅의 총 중량을 기준으로 1 wt% 내지 50 wt%의 양으로 존재한다.

[0068] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: ENPP1, ENPP1-Fc, ENPP1-알부민 및 ENPP1 mRNA.

[0069] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP1 변이체를 포함한다.

[0070] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 효소 활성을 보유하는 ENPP3 변이체를 포함한다.

[0071] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP1 제제와 비반응성이다.

[0072] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP1 제제에 물리적으로 결합된 고분자 담체를 포함한다.

[0073] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP1 제제에 화학적으로 결합된 고분자 담체를 포함한다.

[0074] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 고분자 생분해성 담체를 포함한다.

[0075] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 비-고분자 담체를 포함한다.

[0076] 본원에서 설명되는 스텐트 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 비-고분자 담체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일.

[0077] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 체온에서 액체이다. 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 체온에서 고체이다.

[0078] 또 다른 측면에서, 본 개시는 조직 손상을 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 조직 손상에 근접한 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 상기 대상체는 ENPP1 결핍이 아니며, 이에 의해 상기 대상체의 상기 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0079] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함한다.

[0080] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 상기 동맥 내에 비-용출 동맥 스텐트의 사전 배치에 기인하거나, 상기 ENPP1 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트의 사전 배치에 기인한다.

[0081] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있다.

[0082] 또 다른 측면에서, 본 개시는 수술 부위에서 수술을 필요로 하는 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 상기 수술 부위에 근위인 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 상기 대상체는 ENPP1 결핍이 아니며, 이에 의해 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0083] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 대상체에게 투여된다.

[0084] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함한다.

[0085] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함한다.

[0086] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 동맥에 비-용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인한다.

[0087] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 ENPP1 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인한다.

[0088] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 혈관성형술을 포함한다.

[0089] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 이를 완화시키기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함한다.

[0090] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP1 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP1 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 상기 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0091] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아니다.

[0092] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다.

[0093] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산이다.

[0094] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 ENPP1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다.

[0095] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 세포외 도메인을 포함한다.

[0096] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1의 촉매 도메인을 포함한다.

[0097] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 99 내지 925를 포함한다.

[0098] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함한다.

[0099] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 포유동물에서 ENPP1 폴리펩티드의 순환 반감기(circulating half-life)를 증가시킨다.

[0100] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역이다.

[0101] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 면역글로불린 분자는 IgG1 분자이다.

[0102] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 알부민 분자이다.

[0103] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 ENPP1 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단이다.

[0104] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP1 제제는 링커를 포함한다.

[0105] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 ENPP1 폴리펩티드 및 이종 단백질을 분리한다.

[0106] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: (GGGGS)n,

여기서 n은 1 내지 10의 정수이다.

[0107] 또 다른 측면에서, 상기 개시는 조직 손상을 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 조직 손상에 근접한 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 대상체의 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 대상체의 상기 손상 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0108] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 동맥 손상을 포함한다.

[0109] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 조직 손상은 동맥 내 스텐트 배치를 포함한다.

[0110] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 재협착이 발생할 위험이 있다.

[0111] 또 다른 측면에서, 본 개시는 수술 부위에서 수술을 필요로 하는 병태를 가진 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 상기 수술 부위에 근위인 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 수술 부위에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0112] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 제제는 수술 전, 수술 중 및/또는 수술 후에 대상체에게 투여된다.

[0113] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 수행하는 단계를 추가로 포함한다.

[0114] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 동맥 우회로 이식술을 포함한다.

[0115] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 동맥에 비-용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인한다.

[0116] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술을 필요로 하는 병태는 상기 ENPP3 제제 이외의 치료제를 용출시키는 상기 동맥 내에 용출 동맥 스텐트를 사전 배치한 것에 기인한다.

[0117] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 수술은 혈관성형술을 포함한다.

[0118] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 이를 완화시키기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 상기 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 상기 심근경색 또는 뇌졸중을 완화시키는 단계를 포함한다.

[0119] 또 다른 측면에서, 본 개시는 심근경색 또는 뇌졸중을 앓고 있는 대상체에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기 위한 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은: ENPP3 제제로 코팅된 동맥 스텐트를 대상체의 동맥 내로 이식하고, 여기서 상기 이식된 스텐트는 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 상기 ENPP3 제제를 방출하도록 구성되고, 이에 의해 심근경색 또는 뇌졸중과 관련된 상기 대상체의 혈관계에서 혈관 평활근 세포 증식의 진행을 감소 및/또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0120] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 대상체는 ENPP1 결핍이 아니다.

[0121] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다.

[0122] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산이다.

[0123] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다.

[0124] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함한다.

[0125] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 세포외 도메인을 포함한다.

[0126] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 촉매 도메인을 포함한다.

[0127] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 서열번호 7의 아미노산 49-875를 포함한다.

[0128] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 이종 단백질을 포함한다.

[0129] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 포유동물에서 ENPP3 폴리펩티드의 순환 반감기를 증가시킨다.

[0130] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 면역글로불린 분자의 Fc 영역이다.

[0131] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 면역글로불린 분자는 IgG1 분자이다.

[0132] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 알부민 분자이다.

[0133] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 이종 단백질은 ENPP3 폴리펩티드에 대한 카르복시-말단이다.

[0134] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 링커를 포함한다

[0135] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 ENPP3 폴리펩티드 및 이종 단백질을 분리한다.

[0136] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 링커는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: (GGGGS)n, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다.

[0137] 또 다른 측면에서, 본 개시는 혈관 스텐트; 및 스텐트 상의 코팅으로서, ENPP3 제제; 및 상기 ENPP3 제제를 위한 담체를 포함하는, 상기 코팅을 포함하는, 코팅된 스텐트를 특징으로 하고, 여기서 상기 코팅은 매일 1-10 μg/ml의 속도로 상기 ENPP3 제제를 스텐트로부터 방출하도록 구성된다.

[0138] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 코팅의 총 중량을 기준으로, 1 wt% 내지 50 wt%의 양으로 존재한다.

[0139] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, ENPP3 제제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: ENPP3, ENPP3-Fc, ENPP3-알부민 및 ENPP3 mRNA

[0140] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP3 제제와 비반응성이다.

[0141] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP3 제제에 물리적으로 결합된 고분자 담체를 포함한다.

[0142] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 상기 ENPP3 제제에 화학적으로 결합된 고분자 담체를 포함한다.

[0143] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 고분자 생분해성 담체를 포함한다.

[0144] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 비-고분자 담체를 포함한다.

[0145] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 비-고분자 담체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일.

[0146] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 체온에서 액체이다.

[0147] 본원에서 설명되는 방법 중 어느 하나의 일부 실시예에서, 담체는 체온에서 고형이다.

[0148] 본 개시의 다른 특징부 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0149] 도 1은 경동맥 결찰 전에 WT 및 *ttw/ttw* 마우스의 예방적 치료 요법의 개략도를 도시한다. WT 및 *ttw/ttw* 마우스를 경동맥 결찰 7일 전에 10 mg/kg의 예시적인 용량으로 ENPP1-Fc로 격일로 피하 주사하였다. 대조군 코호트인, WT 및 *ttw/ttw* 마우스에게, pH 7.4의 트리스 완충 식염수를 함유하는 비히클을 주사하였다. 그런 다음, 모

든 마우스를 경동맥 결찰 후 14일차에 해부하였으며, 마우스들은 대략 9주령이었다.

도 2a는 조직학적 분석을 위한 경동맥 결찰 및 절편 제작의 개략도를 도시한다. 결찰된 경동맥의 형태계측 측정을 위해, 결찰 부위에 바로 근접해 있는 5㎛ 절편을 취하였다. 약 250㎛의 거리에 걸쳐서, 결찰 부위로부터 근접부에 걸쳐 동물당 (25 ㎛마다) 총 12개의 절편을 분석하였다. 중막 면적, 내막 면적 및 내막/중막 비율(I/M 비율)을 각 절편에 대해 계산하였고, 대표적인 염색된 절편이 도 2b에 도시되어 있다.

도 3은 혈관계의 조직학적 분석을 보여준다. WT 마우스/비히클로 치료한 경우, WT 마우스/ENPP1-Fc로 치료한 경우, *ttw/ttw* 마우스/비히클로 치료한 경우, 및 *ttw/ttw* 마우스/ENPP1-Fc로 치료한 경우에서 결찰로부터 각각 100 ㎛(상단) 또는 200 ㎛(하단)의 대표적인 염색된 절편을 각각 좌측에서 우측으로 나타냈다. Von Gieson's 용액은 탄성 콜라겐 섬유를 염색하고, 내부(IEL) 및 외부 탄성 층(EEL)을 혈관의 내강(L)과 구별한다. WT 마우스에서, 경동맥 결찰은 내강의 협소화를 초래하는 내막 과다형성을 야기하였으며, 더 심각한 협착은 결찰부에 더 가깝고 (100 ㎛) 덜 심각한 폐색은 더 멀었다 (200 ㎛). 대조적으로, *ttw/ttw* 마우스에서는 200 ㎛에서의 내강이 거의 완전히 폐색됨에 따라, 내막 과다형성의 정도가 증가하는 것으로 나타났다. WT 및 *ttw/ttw* 마우스 둘 다 ENPP1-Fc 투여 시 혈관 평활근 세포(VSMC)의 증식 감소를 보여준다. ENPP1-Fc로 치료 시 VSMC 증식의 감소 효과는 *ttw/ttw* 마우스에서 더 두드러지지만, WT 마우스에서도 VSMC 증식의 감소를 보는 것은 놀라운 일이다. ENPP1 결핍이 없는, WT 마우스에서 조차도 ENPP1-Fc의 투여는 VSMC 증식을 크게 감소시키는 것으로 보인다. ENPP1-Fc로 치료한 *ttw/ttw* 마우스 및 WT 마우스는 비히클로 치료한 마우스보다 훨씬 적은 내막 과다형성을 보여주었다. 이는 경동맥 결찰 전후에 ENPP1-Fc의 투여가 내막 과다형성을 방지하고 역전시켰음을 시사한다.

도 4a-4c 및 도 4d-4f는 결과의 형태계측 정량화를 보여준다. 도 4g는 혈관계의 조직학적 분석을 보여준다. 절편을 전술한 것과 동일한 방식으로 염색하였다. 외부 및 내부 탄성 층의 둘레와 내강 경계의 측정을 통해 중막(M) 및 내막(I) 면적의 정량화가 가능하다. ENPP1-Fc의 투여는 WT- 및 ttw/ttw- 마우스에서 경동맥 결찰 후 내막 증식을 예방한다. ENPP1-Fc 치료는 경동맥 결찰 전 7일에 시작하였고, 좌측 경동맥의 연속 절편을 경동맥 결찰 후 14일(A-C) 또는 21일(D-F)에 취하였다. 중막(A & D) 및 내막(B & E) 면적에 대해 형태계측 정량화를 수행하고, I/M 비율을 계산하였다(C & F). 값은 평균 ±SEM, 각 군에 대해 n≥9, *p<0.05, **p<0.01,***p<0.001로서 제시한다 (일방향 ANOVA 다중 군 비교 후 Bonferroni 사후 검정).

외부 및 내부 층 사이의, 중막 면적은 일정하게 유지되었다 (도 4a). 내강 주위의 내막 면적은 ENPP1-Fc로 치료한 WT 마우스에 비해 비히클로 치료한 WT 마우스에서 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다 (도 4b). 마찬가지로, 내강 주위의 내막 면적은 ENPP1-Fc로 치료한 ttw/ttw 마우스에 비해 비히클로 치료한 ttw/ttw 마우스에서 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다 (도 4b). ENPP1-Fc-치료 ttw/ttw 마우스는 내막 면적 및 I/M 비율 모두에서 ENPP1-Fc로 치료한 WT 마우스와 유사하였는데, 결과는 다시 통계적으로 유의하였다 (도 4c).

도 5(a-c)는 ENPP1-Fc의 치료적 투여가 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스에서 경동맥 결찰 후 내막 증식을 억제함을 보여준다. 도 5d는 혈관계의 조직학적 분석을 보여준다. 절편을 전술한 것과 동일한 방식으로 염색하였다. ENPP1-Fc 치료는 경동맥 결찰 후 7일에 시작하였고, 좌측 경동맥의 연속 절편을 경동맥 결찰 후 14일에 취하였다. 중막(A) 및 내막(B) 면적에 대해 형태계측 정량화를 수행하고, I/M 비율을 계산하였다(C). 값은 평균 ±SEM, WT 경우 n=7, 비히클-치료 ttw/ttw 또는 rhENPP1-치료 ttw/ttw- 마우스 경우 n=10, *p<0.05, **p<0.01,***p<0.001로서 제시한다 (일방향 ANOVA 다중 군 비교 후 Bonferroni 사후 검정).

ENPP1-Fc의 치료 효과에 대한 평가는 신내막 과다형성이 확실히 존재했을 때, 결찰 후 7일에 개시하였다. 외부 및 내부 층 사이의, 중막 면적은 마우스의 모든 군에서 일정하게 유지되었다 (도 5a). 결찰 후 7일에 시작하여 ENPP1-Fc로 치료하면, 비히클 치료 *ttw/ttw*-마우스에 비해 ENPP1-Fc 치료 *ttw/ttw*- 마우스에서 내막 면적이 유의하게 감소한 반면 (도 5b, p<0.05), ENPP1-Fc 치료 WT-마우스와 비히클 치료 WT-마우스 간에 감소 추세가 관찰되었다. ENPP1-Fc 치료 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스 모두의 I/M 비율은 비히클로 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스의 수준에 비해 유의하게 감소하였다 (도 5c, p<0.05, 둘 다).

도 6a-6c는 *ttw/ttw*- 및 WT- 마우스의 치료적 치료의 최적 시작 지점 및 설계의 결정을 위한 중막 면적, 내막 면적 및 I/M 비율 그래프를 보여준다. 최적의 시작 지점을 결정하기 위해, 7, 10 및 14일 동안 결찰된 *ttw/ttw*- 마우스의 중막(A) 및 내막(B) 면적 및 I/M 비율(C)을 평가하였다. 이들 데이터에 기초하여, *ttw/ttw*- 및 WT- 마우스의 경동맥 결찰을 7주령의 마우스에서 수행하였고, 경동맥 결찰된 *ttw/ttw*- 마우스의 내막 과다형성이 확실히 존재하고, 또한 14일차 결찰된 *ttw/ttw*- 마우스에서 유의하게 상이한 경우에, 경동맥 결찰 후 7일에 (8주령) ENPP1-Fc(10 mg/kg 중량, 피하, 격일로) 또는 비히클(TBS, pH7.4)을 투여했다 (내막 면적 및 I/M 비율 경우 p<0.001, B 및 C). 값은 평균 ±SEM, *p<0.05, ***p<0.001로서 제시한다(일방향 ANOVA 다중군 비교 후

Bonferroni 사후 검정).

도 7은 *ttw/ttw*- 마우스에서 21일 동안 경동맥 결찰 후 내막 경동맥 조직의 분해를 나타내는 조직학적 절편을 보여준다. *ttw/ttw*- 마우스의 경동맥에 대한 조직학적 분석으로서, 21일 동안 결찰되었다 (Elastica von Gieson's 염색). 내막 면적 및 탄성 섬유의 분해를 보여주는 ttw/ttw- 마우스의 결찰 지점으로부터 200, 150, 100 및 50 μm의 절편을 만들었다 (도 7a). 21일 동안 결찰한 *ttw/ttw*- 마우스의 경동맥의 양성 TUNEL 염색을 WT- 마우스의 경동맥의 음성 염색과 비교하였으며, 결찰로부터 미골부 약 300 μm (도 7b). 음성 대조군: TUNEL 효소 없이 염색을 수행하였다; 양성 대조군: DNAse I 등급 I을 사용하여 DNA 분해.

도 8은 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스에서 경동맥 결찰 후 내막 증식에 대한 ENPP1-Fc의 예방적 및 치료적 투여의 비교를 보여준다. 예방적 ENPP1-Fc 치료는 경동맥 결찰 전 7일에 시작한 반면, 치료적 ENPP1-Fc 치료는 경동맥 결찰 후 7일에 시작하였다. 모든 동물의 좌측 경동맥의 연속 절편을 경동맥 결찰 후 14일에 취하였다. 중막(A) 및 내막(B) 면적에 대해 형태계측 정량화를 수행하고, I/M 비율을 계산하였다(C). 값은 평균 ±SEM, 각 군에 대해 n≥ 8, *p<0.05, ***p<0.001로 제시한다(일방향 ANOVA 다중군 비교 후 Bonferroni 사후 검정).

도 9a는 코팅되지 않은 스텐트의 존재 시에 재협착을 경험하는 동맥의 단면도이다. 내피(12)는 일반적으로 평활근 세포(14)의 층과 동맥 내강(20) 사이의 고형 장벽으로서 작용한다. 내피(12) 내의 작은 열상(16)이 평활근 세포(14)를 노출시킬 수 있으며, 이어서 평활근 세포가 동맥 내강(20) 내로 이동할 수 있고, 동맥 내강(20)을 열어두기 위해 혈관성형술과 같은 시술(60) 중에 동맥(10)에 코팅되지 않은 스텐트(21)를 배치하더라도 내강(20)을 부분적으로 또는 완전히 폐색할 수 있는 덩어리(18) 내로 과도하게 증식할 수 있다. 도 9b는 코팅된 스텐트(22)를 함유하는 동맥(10)의 단면도이다. 스텐트는 담체 및 ENPP1 제제(65)와 같은 생체활성 화합물을 함유하는 코팅(24)을 가지며, 이는 재협착을 억제 및 또는 예방한다. 이러한 코팅(24)을 갖는 스텐트를 사용함으로써, 도 9a에서의 내피(12) 열상(16)이 감소되거나 제거될 수 있다. 또한, 도 9a에 도시한 바와 같이, 평활근 세포(14) 증식에 의해 형성되는 덩어리(18)가 제거되거나 유의하게 감소된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0150] 정의

[0151] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 기술된다.

[0152] 명확성을 위해, "*NPP1*" 및 "*ENPP1*"은 동일한 단백질을 지칭하며 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP1 단백질*" 또는 "*ENPP1 폴리펩티드*"는, PP_i를 생성하기 위해 ATP를 절단할 수 있고 연조직에서 이소성 석회화를 또한 감소시키는 *ENPP1* 유전자에 의해 암호화된 엑토뉴클레오티드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제-1 단백질을 지칭한다.

[0153] ENPP1 단백질은 II형 막관통 당단백질이며, 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 당의 인산디에스테르 결합 및 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 당의 피로포스페이트 결합을 포함하는, 다양한 기질을 절단한다. ENPP1 단백질은 막관통 도메인 및 가용성 세포외 도메인을 갖는다. 세포외 도메인은 소마토메딘 B 도메인, 촉매 도메인 및 뉴클레아제 도메인으로 추가로 세분된다. 야생형 ENPP1의 서열 및 구조는 Braddock 등의 PCT 출원 공개 번호 WO 2014/126965에 상세히 기술되어 있으며, 그 전문이 참조로서 본원에 통합된다.

[0154] 본원에서 사용되는 바와 같은 ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1 효소 활성을 나타내는 폴리펩티드, ENPP1 효소 활성을 보유하는 ENPP1의 돌연변이체, ENPP1의 단편 또는 ENPP1 효소 활성을 나타내는 결실 변이체를 포함하는 변이체를 포함한다. 아래에 나타낸 바와 같다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같은 ENPP3 폴리펩티드는 효소 활성을 나타내는 폴리펩티드, 효소 활성을 보유하는 ENPP3의 돌연변이체, ENPP3의 단편 또는 아래에 나타낸 바와 같이 효소 활성을 나타내는 결실 변이체를 포함하는 ENPP3의 변이체를 포함한다.

[0156] ENPP1 및 ENPP3 폴리펩티드, 돌연변이체, 또는 이의 돌연변이체 단편의 일부 예는 국제 PCT 출원 공개 번호 WO/2014/126965- Braddock 등, WO/2016/187408-Braddock 등, WO/2017/087936-Braddock 등 및 WO2018/027024-Braddock 등에 이전에 개시되어 있으며, 이들 모두 그 전문이 참조로서 본원에 통합된다.

[0157] ENPP1 폴리펩티드 또는 ENPP3 폴리펩티드에 대한 "*효소적으로 활성이 있는*", 또는, 본원에서 사용되는 바와 같

이, ENPP1 폴리펩티드 또는 ENPP3 폴리펩티드에 대한 "효소 활성"은, AMP 및 PP_i로의 ATP 가수분해 활성 및/또는 ADP 및 AMP로의 AP3a 가수분해를 갖는 것으로 정의된다. NPP1 및 NPP3은 ATP를 AMP 및 PP_i로 쉽게 가수분해한다. NPP1의 정상 상태 Michaelis-Menten 효소 상수는 ATP를 기질로 사용하여 결정한다. NPP1은 효소 반응의 HPLC 분석에 의해 ATP를 절단하는 것으로 입증될 수 있고, 반응의 기질 및 산물의 정체는 ATP, AMP 및 ADP 표준을 사용하여 확인된다. ATP 기질은 효소 산물 AMP의 축적과 함께, NPP1의 존재 시에 시간 경과에 따라 분해된다. 다양한 농도의 ATP 기질을 사용하여, NPP1에 대한 초기 속도를 ATP의 존재 시에 유도하고, 데이터가 효소 속도 상수를 유도하기 위한 곡선에 맞춰진다. 생리학적 pH에서, NPP1의 동역학 속도 상수는 Km=144 μM 및 kcat=7.8 s^{-1}이다.

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*혈장 피로포스페이트(plasma pyrophosphate)(PP_i) 수준*"은 동물의 혈장에 존재하는 피로포스페이트의 양을 지칭한다. 소정의 실시예에서, 동물은 랫트, 마우스, 고양이, 개, 인간, 젖소 및 말을 포함한다. 혈소판으로부터의 방출로 인해 혈청보다는 혈장에서 PP_i를 측정하는 것이 필요하다. PP_i를 측정하는 여러 가지 방법이 있으며, 그 중 하나는 변형을 갖는 우리딘-디포스포글루코오스(UDPG) 피로포스포릴라아제를 이용한 효소 검정에 의한 것이다 (*Lust & Seegmiller, 1976, Clin. Chim. Acta 66:241-249; Cheung & Suhadolnik, 1977, Anal. Biochem. 83:61-63*).

[0159] 통상적으로, 건강한 인간 대상체에서 혈장 PP_i 수준은 약 1 μm 내지 약 3 μM, 일부 경우에는 1-2 μm의 범위이다. 혈장 내 ENPP1의 정상 수준은 건강한 대상체에서 혈장 피로포스페이트(PP_i)의 정상 수준을 유지하는 데 필요한 ENPP1 단백질의 양을 지칭한다. 건강한 인간에서 PP_i의 정상 수준은 2-3 μM에 상응한다. ENPP1의 결핍을 갖는 대상체는 낮은 PP_i 수준을 나타내며, 이는 정상 수준보다 적어도 10% 아래, 정상 수준보다 적어도 20% 아래, 정상 수준보다 적어도 30% 아래, 정상 수준보다 적어도 40% 아래, 정상 수준보다 적어도 50% 아래, 정상 수준보다 적어도 60% 아래, 정상 수준보다 적어도 70% 아래, 정상 수준보다 적어도 80% 아래 및 이들의 조합의 범위이다. GACI를 앓고 있는 환자에서, PP_i 수준은 1 μm 미만인 것으로 밝혀지고, 일부 경우에는 검출 가능한 수준 아래이다. PXE를 앓고 있는 환자에서, PP_i 수준은 0.5 μm 아래이다. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Sep;34(9):1985-9; Braddock et al., Nat Commun. 2015; 6: 10006.*)

[0160] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*PP_i*"는 피로포스페이트를 지칭한다.

[0161] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*변경*", "*결손*", "*변이*" 또는 "*돌연변이*"는 미스센스 및 넌센스 돌연변이, 삽입, 결실, 프레임시프트 및 조기 종결을 포함하여, 그것이 암호화하는 폴리펩티드의 기능, 활성, 발현(전사 또는 번역) 또는 입체구조에 영향을 미치는 세포 내 유전자의 돌연변이를 지칭한다.

[0162] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP1 전구체 단백질*"은 ENPP1 N-말단에서 그 신호 펩티드 서열을 갖는 ENPP1 폴리펩티드를 지칭한다. 단백질분해 시, 신호 서열을 ENPP1로부터 절단하여 ENPP1 단백질을 제공한다. 본 개시 내에서 유용한 신호 펩티드 서열은 알부민 신호 서열, 아주로시딘(Azurocidin) 신호 서열, ENPP1 신호 펩티드 서열, ENPP2 신호 펩티드 서열, ENPP7 신호 펩티드 서열, 및/또는 ENPP5 신호 펩티드 서열을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0163] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP3 전구체 단백질*"은 ENPP3 N-말단에서 그 신호 펩티드 서열을 갖는 ENPP3 폴리펩티드를 지칭한다. 단백질분해 시, 신호 서열을 ENPP3으로부터 절단하여 ENPP3 단백질을 제공한다. 본 개시 내에서 유용한 신호 펩티드 서열은 알부민 신호 펩티드 서열, 아주로시딘 신호 펩티드 서열, ENPP1 신호 펩티드 서열, ENPP2 신호 펩티드 서열, ENPP7 신호 펩티드 서열, 및/또는 ENPP5 신호 펩티드 서열을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0164] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*아주로시딘 신호 펩티드 서열*"은 인간 아주로시딘으로부터 유래된 신호 펩티드를 지칭한다. 양이온성 항균 단백질 CAP37 또는 헤파린 결합 단백질(HBP)로도 알려진, 아주로시딘은 인간에서 AZU1 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. 아주로시딘 신호 펩티드(MTRLTVLALLAGLLASSRA (서열번호 42)를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은, 암호화된 경우 ENPP1 전구체 단백질 또는 ENPP3 전구체 단백질을 생성하는 NPP1 또는 NPP3 유전자의 뉴클레오티드 서열과 융합된다. (*Optimized signal peptides for the development of high expressing CHO cell lines, Kober 등, Biotechnol Bioeng. 2013 Apr;110(4):1164-73*)

[0165] 용어 "*ENPP1-Fc 작제물*"은 IgG 분자(바람직하게는, 인간 IgG)의 FcR 결합 도메인에 재조합적으로 융합 및/또는

화학적으로 접합된(공유 및 비공유 접합 둘 다 포함함) ENPP1을 지칭한다. 소정의 실시예에서, ENPP1의 C-말단은 FcR 결합 도메인의 N-말단에 융합되거나 접합된다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP3-Fc 작제물*"은 IgG 분자(바람직하게는 인간 IgG)의 FcR 결합 도메인에 재조합적으로 융합 및/또는 화학적으로 접합된(공유 및 비공유 접합 둘 다 포함함) ENPP3을 지칭한다. 소정의 실시예에서, ENPP1의 C-말단은 FcR 결합 도메인의 N-말단에 융합되거나 접합된다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*Fc*"는 인간 IgG(면역글로불린) Fc 도메인을 지칭한다. IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4와 같은 IgG의 하위 유형이 Fc 도메인으로서 사용하기 위해 고려된다. "*Fc 영역 또는 Fc 폴리펩티드*"는 IgG 분자의 파파인 소화에 의해 수득된 결정화 가능한 단편과 상관되는 IgG 분자의 부분이다. Fc 영역은 이황화 결합에 의해 연결된 IgG 분자의 2개의 중쇄의 C-말단 절반을 포함한다. 이는 항원 결합 활성을 갖지 않지만, 탄수화물 모이어티 및 FcRn 수용체를 포함하여, 보체 및 Fc 수용체에 대한 결합 부위를 함유한다. Fc 단편은 전체 제2 불변 도메인 CH2(Kabat 넘버링 시스템에 따라, 인간 IgG1의 잔기 231-340) 및 제3 불변 도메인 CH3(잔기 341-447)을 함유한다. 용어 "IgG 힌지-Fc 영역" 또는 "힌지-Fc 단편"은 Fc 영역(잔기 231-447) 및 Fc 영역의 N-말단으로부터 연장되는 힌지 영역(잔기 216-230)으로 이루어진 IgG 분자의 영역을 지칭한다. 용어 "불변 도메인"은, 항원 결합 부위를 함유하는, 가변 도메인인, 면역글로불린의 다른 부분에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 불변 도메인은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 도메인 및 경쇄의 CHL 도메인을 함유한다.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*기능적으로 동등한 변이체*"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, ENPP1 또는 ENPP3의 서열(위에서 정의됨)과 실질적으로 상동이고, 각각 ENPP1 또는 ENPP3의 효소 및 생물학적 활성을 보존하는 폴리펩티드에 관한 것이다. 변이체가 천연 ENPP1 또는 ENPP3의 생물학적 활성을 보존하는지 여부를 결정하는 방법은 당해 분야 숙련자에게 널리 공지되어 있고, 상기 출원의 실험 부분에 사용된 임의의 검정을 포함한다. 특히, 바이러스 벡터에 의해 전달되는 ENPP1 또는 ENPP3의 기능적으로 동등한 변이체가 본 개시에 포함된다. ENPP1 또는 ENPP3의 기능적으로 동등한 변이체는 천연 ENPP1 또는 ENPP3 각각과 실질적으로 상동인 폴리펩티드이다. "실질적으로 상동성"이라는 표현은, 상기 단백질 서열이 전술한 ENPP1 또는 ENPP3 서열에 대해 각각 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일성 정도를 갖고 여전히 효소 활성에 대해 야생형 ENPP1 또는 ENPP3 단백질의 적어도 50%, 55%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 활성을 보유하고 있는 경우의 단백질 서열에 관한 것이다.

[0169] 2개의 폴리펩티드 간의 동일성 정도는 당해 분야 숙련자에게 널리 공지된 컴퓨터 알고리즘 및 방법을 사용하여 결정된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성은 바람직하게는 BLASTP 알고리즘(*BLAST Manual, Altschul, S., 등, NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894, Altschul, S., 등, J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)*)을 사용함으로써 결정되지만, 다른 유사한 알고리즘도 사용될 수 있다. BLAST 및 BLAST 2.0이 본원에서 설명되는 파라미터와 함께 서열 동일성 백분율을 결정하기 위해 사용된다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생명공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)를 통해 공개적으로 이용할 수 있다.

[0170] ENPP1 또는 ENPP3의 "*기능적으로 동등한 변이체*"는 각각 ENPP1 또는 ENPP3을 생산하는 데 사용될 숙주 세포에서 코돈 선호도를 설명하며 폴리뉴클레오티드 내의 뉴클레오티드를 대체함으로써 수득될 수 있다. 이러한 "코돈 최적화"는, University of Wisconsin Package Version 9.0, Genetics Computer Group, 위스콘신주 매디슨에 의해 제공되는 코돈 선호도에 대한 "Human high.cod"과 같은 코돈 빈도 표를 포함하는 컴퓨터 알고리즘을 통해 결정될 수 있다. ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드의 변이체는 효소 활성에 대하여 야생형 ENPP1 또는 ENPP3 단백질의 적어도 50%, 55%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 활성을 보유할 것으로 예상된다.

[0171] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*야생형*"은 자연적으로 발생하는 소스로부터 단리된 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다. 야생형 유전자는 모집단에서 가장 빈번하게 관찰되며, 따라서 인간 NPP1 또는 NPP3 유전자의 "정상" 또는 "야생형" 형태로 임의로 설계된다. 대조적으로, 용어 "기능적으로 동등한"은 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교했을 때 서열 및/또는 기능적 특성(즉, 변경된 특징)의 변형을 나타내는 NPP1 또는 NPP3 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다. 자연 발생 돌연변이체가 단리될 수 있고; 이들은 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교했을 때 이들이 변경된 특징(변경된 핵산 서열을 포함함)을 갖는다는 사실에 의해 식별된다.

[0172] 양, 시간 지속 시간 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때 본원에서 사용되는 바와 같이, "약"은, 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하는 데 적절한 한, 명시된 값으로부터 +20% 또는 +10%, 보다 바람직하게는 +5%, 보다 더 바람직하게는 +1%, 보다 더 바람직하게는 +0.1%의 변동을 포함하는 것을 의미한다.

[0173] 본원에서 정의된 바와 같이, 용어 "*대상체*", "*개체*" 또는 "*환자*"는 포유동물이 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0174] 본원에서 정의된 바와 같이, 용어 "*모이어티*"는 ENPP1 또는 ENPP3 단백질에 공유 또는 비공유 결합될 수 있고, 이를 부착하는 단백질에 원하는 특성을 부여할 수 있는 화학적 성분 또는 생물학적 분자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 모이어티는 폴리아스파르트산 또는 폴리글루탐산(4-20개의 연속 asp 또는 glu 잔기 중)과 같은 골 표적화 펩티드 또는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드의 반감기를 연장시키는 분자를 지칭할 수 있다. 반감기 연장 모이어티의 일부 다른 예는 Fc, 알부민, 트랜스페린, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 호모-아미노산 고분자(HAP), 프롤린-알라닌-세린 고분자(PAS), 엘라스틴-유사 펩티드(ELP), 및 젤라틴-유사 단백질(GLK)을 포함한다.

[0175] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*중막 면적*"은 동맥의 판상 탄성체 외부와 판상 탄성체 내부 사이의 면적이다.

[0176] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*내막 면적*" 및 상기 내막 면적은 상기 동맥의 판상 탄성체 내부와 내강 사이의 면적이다.

[0177] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*판상 탄성체 외부*"는 동맥의 혈관 중막의 평활근 바로 밖에 놓인 탄성 결합 조직 층을 지칭한다.

[0178] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*판상 탄성체 내부*"는 혈관 내막의 최외측 부분을 형성하는 탄성 조직 층을 지칭한다.

[0179] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*내강*"은 혈류가 발생하는 동맥, 정맥 또는 모세관 내의 중앙 공간과 같은, 혈관의 내부를 지칭한다.

[0180] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*수술*"은 외과용 수술도 절개 또는 고주파 절제 또는 냉동 절제 또는 레이저 절제에 의한 조직 손상을 초래하는 관상동맥 중재를 포함하는 침습적 의료 시술을 지칭한다.

[0181] 본원에서 정의된 바와 같이, 문구 "*조직 손상*"은 스텐트 배치 또는 혈관성형술과 같은 경피적 관상동맥 중재 후 혈관 평활근의 증식 또는 이동이 발생하며, 결국에는 동맥 벽의 비후화 및 동맥 내강 공간 감소를 초래하여 재협착으로 이어지는 것을 지칭한다.

[0182] 본원에서 정의된 바와 같이, "*NPP1 결핍*" 또는 "*ENPP1 결핍*"이라는 문구는 영아기의 전신성 동맥 석회화(GACI), 또는 상염색체 열성 저인산혈성 구루병 2형(ARHR2)이 발병하거나 발병할 위험이 있는 진단을 야기하는 단백질을 암호화하는 ENPP1 단백질 또는 유전자에서 기능 상실 돌연변이를 갖는 것을 지칭한다.

[0183] 본원에서 정의된 바와 같이, "*혈관 외상*"이라는 문구는 혈액을 사지로 운반하는 동맥 또는 심장으로 혈액을 돌려보내는 정맥인 혈관에 대한 손상을 지칭한다. 혈관 손상은 경피적 경혈관 관상 혈관성형술 및 혈관 우회로 수술과 같은, 침습적 시술에 의해서도 발생할 수 있다.

[0184] 본원에서 정의된 바와 같이, "*우발적 외상*"이라는 문구는, 물리적 힘이 가해져서 혈관이 으스러지거나 늘어날 때 발생하는 무딘 손상(blunt injury) 또는 혈관이 천공되거나, 파열되거나, 절단될 때 발생하는 관통 손상에 의한 동맥과 같은 혈관을 지칭한다. 무딘 손상은 박싱과 같은 물리적인 변경 중에 발생하며 관통 손상은 칼 같은 날카로운 물체나 총알 상처로 인해 발생한다. 외상 또는 손상은 방사선, 바이러스 감염, 면역 복합체 발생, 및 고지혈증과 같은, 상이한 요인에 의해 야기될 수 있다.

[0185] 본원에서 정의된 바와 같이, "*재협착*"이라는 문구는 협착의 재발을 지칭한다. 협착은 혈관이 좁아져서 혈류가 제한되는 것을 의미한다. 재협착은 일반적으로 동맥 또는 다른 큰 혈관이 좁아졌고, 폐색을 제거하기 위한 치료를 받았고, 이후 다시 좁아지게 된 것과 관련이 있다. 재협착은 일반적으로 초음파, X-선 컴퓨터 단층촬영(CT), 핵 영상화, 광학 영상화 또는 대비 향상 이미지 또는 면역조직화학 검출 중 하나 이상을 사용함으로써 검출된다.

[0186] 본원에서 정의된 바와 같이, "*근내막 증식*"이라는 문구는 개체의 동맥 벽의 혈관 내막에서 발생하는 혈관 평활근 세포의 증식을 지칭한다.

[0187] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*치료*" 또는 "*치료하는*"은 가용성 NPP1(단독으로 또는 다른 약학적 제제와 조합하여)을 환자에게 적용 또는 투여하는 것, 또는 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 증상 또는 질환 또는 장애가 발생할 가능성을 갖는, 환자로부터 단리된 조직 또는 세포주에 (예를 들어 진단 또는 생체 외 적용을 위해), 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 증상, 또는 질환 또는 장애가 발생할 가능성을 치료, 치유, 제거, 경감, 변경, 구제, 완화, 개선 또는 영향을 주기 위한 목적으로, 치료제를 적용 또는 투여하는 것으로 정의된다.

이러한 치료는 약물유전체학 분야로부터 수득된 지식에 기초하여, 특이적으로 맞춤화되거나 변형될 수 있다.

[0188] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*예방하다*" 또는 "*예방*" 또는 "*감소시키다*"는 아무것도 발생하지 않은 경우 장애 또는 질환 발생이 없음을 의미하거나, 이미 장애 또는 질환의 발생이 있었다면 추가 장애 또는 질환 발생이 없음을 의미한다. 또한, 장애 또는 질환과 관련된 증상의 일부 또는 전부를 예방하는 능력이 고려된다.

[0189] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "*근내막 또는 신내막 증식을 감소시키거나 예방한다*"는 투여 시, 조직 손상 부위에서 혈관 평활근 세포의 증식 수준을 감소시켜 동맥 벽의 비후화를 감소시키고 동맥의 재협착의 발생을 예방하거나 그 수준을 감소시키는 가용성 NPP1의 능력을 지칭한다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*관상동맥 중재*"는 폐색을 제거하고 막힌 혈관으로의 혈류를 복원하기 위해 수행되는 풍선 혈관성형술, 스텐트를 이용한 혈관성형술, 로타블레이션 또는 절단 풍선 카테터화를 포함하는, 수술적 및 비수술적 절차를 지칭한다.

[0191] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비수술 조직 손상"은, 무딘 힘 또는 칼 같은 날카로운 물체의 사용이 개입된 물리적 변경, 상승으로부터 추락, 중장비로 인한 작업장 손상 또는 자동차 사고와 같은 차량 손상과 같은 기계적 손상을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 외상성 사건 중에 조직 또는 혈관에 지속된 손상을 지칭한다.

[0192] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비수술 조직 손상 부위"는 뇌, 척수, 관상 동맥 혈관, 및 말초 동맥 혈관을 포함하지만 이에 한정되지 않는 조직 손상이 발생한 부위를 지칭한다.

[0193] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*수술 부위*"는 혈관 외상 또는 우발적 외상으로 인해 조직 손상이 발생한 동맥의 영역을 지칭한다.

[0194] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP1 단편*"은 단백질 형태 또는 이를 암호화하는 핵산 형태로 투여되는 적어도 ENPP1 촉매 도메인을 갖는 ENPP1 단백질의 단편 또는 일부 또는 전장 NPP1의 활성 하위서열을 지칭한다.

[0195] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*ENPP1 제제*"는 아데노신 트리포스페이트(ATP)의 절단에 의해 혈장 피로포스페이트(Ppi)를 생산할 수 있는 적어도 촉매 도메인 또는 ATP의 효소 절단에 의해 PPi를 생산할 수 있는 적어도 촉매 도메인을 포함하는 ENPP1 폴리펩티드 또는 융합 단백질 또는 ENPP1 단편을 암호화하는 cDNA 또는 RNA와 같은 폴리뉴클레오티드 또는 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스 벡터와 같은 벡터를 포함하는 ENPP1 폴리펩티드 또는 융합 단백질 또는 ENPP1 단편을 지칭한다.

[0196] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*스텐트*"는 치유를 돕거나, 폐색을 완화하거나, 통로의 협소화를 방지하기 위해 혈관, 관 또는 도관 내부에 배치된 튜브형 지지체를 지칭한다. 스텐트는 일반적으로 금속(예: 스테인리스 스틸, 코발트 합금, 니켈-티타늄 합금, 망간 합금, 몰리브덴 합금, 백금 합금, 텅스텐 합금) 또는 폴리머(예: 실리콘)로 만들어진 팽창 가능한 메시 코일을 포함한다.

[0197] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*혈관 스텐트*"는 치유를 돕거나 폐색을 완화하거나 동맥 통로의 협소화를 방지하기 위해 포유동물의 동맥 또는 정맥 내부에 배치된 튜브형 지지체를 지칭한다.

[0198] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*코팅된 스텐트*" 또는 "*용출 스텐트*"는 이식 부위에서 스텐트 표면(내부 또는 외부)으로부터 점진적으로 용출되는 단백질, 화학 화합물 또는 핵산과 같은 치료용 분자로 코팅되어 치료 완화를 제공하는 스텐트를 지칭한다. ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 같은 치료용 분자는 금속 스텐트에 직접 결합될 수 있고, 일부는 매트릭스 고분자에 결합되고, 매트릭스 고분자는 약물 저장소로서 작용하여 스텐트에 대한 배치 중 약물 보유 및 균일한 분포를 보장하는 것이다. 스텐트 상에 코팅된 고분자의 종류, 조성 및 설계는 인시츄 이식 후 수 주 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 약물의 지속 시간 방출의 용출 동역학을 결정한다. 코팅 재료는 유기 물질 대 무기 물질, 생체부식성 물질 대 비생체부식성 물질, 및 합성 물질 대 자연 발생 물질로 분류될 수 있다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*코팅*"은 스텐트를 코팅하기 위해 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 함께 사용되는 고분자 담체를 포함하는 조성물을 지칭한다. 코팅은 고분자 매트릭스 내에 현탁된 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 포함하는 분무 또는 건조된 필름의 형태로 도포될 수 있다. 고분자 담체는 고분자 매트릭스를 제공하거나 ENPP1 제제 또는 ENPPENPP3 제제를 지지하기에 충분한 양이다. 고분자는 바람직하게는 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 비반응성이며, 즉 둘이 혼합될 때 화학 반응이 일어나지 않는다.

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*용매*"는 그의 가장 넓은 인식된 정의에 따라 정의되며, 담체(고분자) 및 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제가 실온 또는 20℃ 내지 40℃에서 완전히 또는 부분적으로 용해되어 코팅 조성물을

형성할 수 있는 임의의 물질을 포함한다. 멸균, 재증류수(double distilled water)가 바람직한 용매이다.

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*손상 부위*"는 지질, 콜레스테롤, 칼슘, 및 평활근 세포 및 혈소판과 같은 다양한 유형의 세포 중 하나 이상의 축적으로 인해 혈액 또는 척수액의 흐름이 제약을 받는 혈관계 내 영역을 지칭한다. 손상 부위는 일반적으로 심장 도관술(cardiac catheterization)을 사용하여 확인된다. 심장 도관술 동안, 카테터(catheter)라고 하는 길고 좁은 관을 플라스틱 삽입기 시스(팔이나 다리의 혈관에 삽입되는 짧고 빈 관)를 통해 삽입한다. 카테터는 x-선 기계의 도움으로 혈관을 통해 관상 동맥으로 유도된다. 조영제가 카테터를 통해 주입되고, 조영제가 심장의 방, 판막 및 주요 혈관을 통과하면서 X-선 영상(관상 혈관조영도)이 생성된다. 조영제의 디지털 사진을 사용해서 관상 동맥의 협소화 또는 폐색 부위를 식별한다. 혈관-내 초음파(IVUS, intra-vascular ultrasound) 및 분획 혈류 예비력(FFR, fractional flow reserve)이라 불리는, 추가 영상 촬영 절차를 심장 도관술과 함께 수행할 수 있으며, 경우에 따라 혈관 벽의 상세한 영상을 얻을 수 있다.

[0202] 본원에서 사용되는 바와 같이, "*임플란트 부위*"는 ENPP1 또는 ENPP3 코팅된 스텐트가 혈관계에 이식되는 영역을 지칭한다. 본 발명의 코팅된 스텐트는 조직 손상 부위의 중앙에, 조직 손상 부위에 바로 인접하여 또는 조직 손상 부위의 중심으로부터 어느 한 쪽에서 200 μm 이내에 배치될 수 있다.

[0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*심근경색(myocardial infarction)*"은 동맥의 내벽에 플라크가 형성되어 심장으로 가는 혈류를 감소시키고 산소 공급 부족으로 인해 심장 근육을 손상시킴으로써 발생하는 심장 근육에 대한 영구적인 손상을 지칭한다. MI의 증상에는 왼팔에서 목까지 이동하는, 흉통, 호흡곤란, 발한, 메스꺼움, 구토, 비정상적인 심장 박동, 불안, 피로, 허약, 스트레스, 우울 및 기타 인자가 포함된다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*허혈성 심질환(myocardial ischemia)*"은 흉통 또는 협심증으로 이어지는 심장 조직에 대한 혈액 공급의 감소를 특징으로 하는 심장 근육의 병태를 지칭하며, 심근경색은 혈액 공급의 부재로 인해 심장 조직의 사망을 초래하는 이러한 허혈의 종말점이다. 관상 동맥 질환(CAD)은 허혈성 심질환의 흔한 원인으로 간주된다.

[0205] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*무딘 힘 외상(blunt force trauma)*"은 충격, 부상 또는 물리적 공격 또는 고속 충격에 의한, 신체 부위에 대한 물리적 외상을 지칭한다. 무딘 외상은 타박상, 찰과상, 열상 및/또는 골절로 이어질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*비수술 조직 손상*" 또는 "*관통 외상*"은 발사체 또는 칼과 같은 물체가 신체의 조직으로 들어가 개방 상처를 생성할 때 발생하는 신체 부위에 대한 외상을 지칭한다.

[0206] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*수술도 절개(scalpel incision)*"는 외과 시술 동안 수술도와 같은 날카로운 물체를 사용하여 조직에서 만들어진 절개를 지칭한다. 절개는 수술 절차가 수행될 수 있도록, 하부 조직인, 뼈를 노출시키기 위해 신체 조직 내로 만들어진 절단부이다.

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*절제*"는 신체 부위 또는 조직 또는 그 기능의 제거 또는 파괴를 지칭한다. 절제는 수술, 호르몬, 약물, 고주파, 열로 수행될 수 있다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*유효량*"은, 병태, 장애, 질환의 개선을 제공하기에 충분하거나 병태, 장애 또는 질환의 진행 또는 전진의 감소를 제공하기에 충분한, 이러한 양을 투여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 제제(예: NPP1 융합 또는 NPP3 융합 폴리펩티드)의 양을 지칭한다. 유효량은 또한 병태, 질환 또는 장애를 치료, 치유, 예방 또는 완화시킬 수 있다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 향상시키기에 효과적인 양을 그 범위 내에 포함한다.

[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*폴리펩티드*"는 펩티드 결합을 통해 연결된 아미노산 잔기, 관련 자연 발생 구조 변이체, 및 이의 합성 비-자연 발생 유사체로 이루어진 고분자를 지칭한다.

[0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*단리된*"은 자연 상태로부터 변경되거나 제거된 것을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 폴리펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 그의 자연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 폴리펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, "*실질적으로 정제된*"은 본질적으로 다른 성분이 없는 것을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 정제된 폴리펩티드는 자연적으로 발생하는 상태에서 정상적으로 연관되는 다른 성분으로부터 분리된 폴리펩티드이다. 비한정적인 실시예는 95% 순도, 99% 순도, 99.5% 순도, 99.9% 순도 및 100% 순도를 포함한다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*올리고뉴클레오티드*" 또는 "*폴리뉴클레오티드*"는 적어도 2개, 소정의 실시

예에서 적어도 8, 15 또는 25개 뉴클레오티드 길이의 핵산이지만, 최대 50, 100, 1000 또는 5000개 뉴클레오티드 길이이거나 폴리뉴클레오티드에 특이적으로 혼성화하는 화합물일 수 있다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*약학적 조성물*" 또는 "조성물"은 본 개시에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체와의 혼합물을 지칭한다. 약학적 조성물은 환자에게 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다수의 기술이 당업계에 존재하며, 상기 기술은 피하, 정맥내, 경구, 에어로졸, 흡입, 직장, 질, 경피, 비강 내, 협측, 설하, 비경구, 경막 내, 위 내, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0214] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*약학적으로 허용 가능한*"은, 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고, 상대적으로 비독성인, 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉, 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않고 또는 이 물질이 함유된 조성물의 임의의 성분, 예를 들어 인산염 완충 식염수(PBS)와 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*병리학적 석회화*"는 신체의 연조직, 분비 및 배설 통로에 칼슘 염이 비정상적으로 침착되어 이를 경화시키는 것을 지칭한다. 두 가지 유형, 즉, 죽어가는 조직과 죽은 조직에서 발생하는 이영양성 석회화 및 세포 및 조직의 항상성 수용력을 초과하는, 세포외 칼슘 수치 상승(고칼슘혈증)을 유발하는 전이성 석회화가 있다. 석회화는 세포뿐만 아니라 기저막에서의 콜라겐 및 동맥 벽에서의 탄성 섬유와 같은 세포외 기질 성분이 관여할 수 있다. 석회화되기 쉬운 조직의 일부 예는 다음을 포함한다: 위 점막 - 위의 내상피 내벽, 신장 및 폐, 각막, 전신 동맥 및 폐 정맥.

[0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*병리학적 골화*"는 골계에 있지 않은 조직 및 일반적으로 골형성 특성을 나타내지 않는 결합 조직에서 뼈가 발생하는 병리학적 상태를 지칭한다. 골화는 영향을 받는 조직의 성질에 따라 3가지 유형으로 분류되며, 연골 내 골화는 연골에서 발생하고 이를 대체하는 골화이다. 막내 골화는 결합 조직에서 발생하고 이를 대체하는 뼈의 골화이다. 화생(Metaplastic) 골화는 일반적으로 부드러운 신체 구조에서 골 물질의 발생을 말하며, 이소성 골화(heterotrophic ossification)라고도 한다.

[0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, "*석회화의 감소*"는 X-선, 마이크로 CT 및 MRI와 같은 비-침습적 방법을 사용함으로써 관찰된다. 석회화의 감소는 또한 99mTc-피로포스페이트(99mPYP) 흡수를 갖는 방사선 이미징을 사용하여 추론된다. 마우스에서 석회화의 존재는 미세 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔과 Braddock 등이 확립한 프로토콜에 따라 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 및 알리자린 레드와 같은 염료를 사용하여 심장, 대동맥 및 신장에서 채취한 조직학적 절편에 의해 사후 부검을 통해 다음과 같이 평가된다 (Nature Communications volume 6, Article number: 10006 (2015))

[0218] "*낮은 수준의 PP_i*"은 대상체가 정상 수준의 혈장 피로포스페이트(PP_i)의 2% 내지 5% 이하를 갖는 상태를 지칭한다. 건강한 인간 대상체에서 혈장 PP_i의 정상 수준은 약 1.8 내지 2.6 μM이다. (Arthritis and Rheumatism, Vol. 22, No. 8 (August 1979))

[0219] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*이소성 석회화*"는 조직 내 칼슘 염의 병리학적 침착 또는 연조직 내 골 성장을 특징으로 하는 상태를 지칭한다.

[0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*연조직의 이소성 석회화*"는 일반적으로 연조직에서 발생하는 인산칼슘, 수산화인회석, 옥살산칼슘 및 옥타칼슘 인산염으로 이루어진 부적절한 생체 무기질화를 지칭하며, 이는 연조직의 경화 손실을 초래한다. "동맥 석회화"는 동맥 및 심장 판막에서 발생하여 동맥의 경화 및/또는 협소화를 초래하는 이소성 석회화를 지칭한다. 동맥 내 석회화는 죽상동맥경화성 플라크 부담 및 심근경색 위험 증가, 말초 혈관 질환의 허혈성 에피소드 증가, 및 혈관성형술 후 절개 위험 증가와 상관 관계가 있다.

[0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*정맥 석회화*"는 정맥의 탄성을 감소시키고 혈류를 제한하는 정맥에서 발생하는 이소성 석회화를 지칭하며, 이는 이후 혈압 및 관상 동맥 결함의 증가로 이어질 수 있다.

[0222] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*혈관 석회화*"는 혈관계에서 무기물의 병리학적 침착을 지칭한다. 이는 내막 석회화 및 내측 석회화를 포함한, 다양한 형태를 가지지만, 심장 판막에서도 발견될 수 있다. 혈관 석회화는 죽상동맥경화증, 당뇨병, 특정 유전 질환, 및 신장 질환, 특히 CKD와 관련이 있다. 혈관 석회화가 있는 환자는 심혈관 이상반응에 대한 위험이 더 높다. 혈관 석회화는 다양한 환자에게 영향을 미친다. 특발성 영아 동맥 석회화는 신생아의 동맥이 석회화하는 희귀한 형태의 혈관 석회화이다.

[0223] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*뇌 석회화*"(BC)는 비특이적 신경병리학을 지칭하며, 여기서 혈관 벽 및 조

직 실질에 칼슘 및 다른 무기질의 침착이 발생하여 신경세포 사멸 및 신경교증으로 이어진다. 뇌 석회화는" 종종 다운 증후군, 루이 소체 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 병, 혈관성 치매, 뇌 종양, 및 다양한 내분비 질환을 포함하는 다양한 만성 및 급성 뇌 장애와 연관된다. 심장 조직의 석회화는 대동맥 조직 및 관상 조직과 같은, 심장 조직 내 칼슘(다른 무기질을 포함할 수 있음) 침착물의 축적을 지칭한다.

[0224] 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 바와 같이, 용어 "*아데노-연관 바이러스 벡터*", "*AAV 벡터*", "*아데노-연관 바이러스*", "*AAV 바이러스*", "*AAV 비리온*", "*AAV 바이러스 입자*" 및 "*AAV 입자*"는 적어도 하나의 AAV 캡시드 단백질(바람직하게는 특정 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 전부에 의해) 및 캡시드화된 재조합 바이러스 게놈으로 이루어진 바이러스 입자를 지칭한다. 입자는 인간 ENPP1 또는 인간 ENPP3 또는 이의 기능적으로 동등한 변이체를 암호화하는 서열을 포함하는 이종 폴리뉴클레오티드,) 및 AAV 역위 말단 반복이 측면에 위치하는 프로모터를 적어도 포함하는 전사 조절 영역을 갖는 재조합 바이러스 게놈을 포함한다. 입자는 일반적으로 "*AAV 벡터 입자*" 또는 "*AAV 벡터*"로서 지칭된다.

[0225] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*벡터*"는 그것이 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 일부 실시예에서, 벡터는 플라스미드, 즉 추가 DNA 분절이 연결될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프이다. 일부 실시예에서, 벡터는 바이러스 벡터이며, 추가 뉴클레오티드 서열은 바이러스 게놈에 연결될 수 있다. 일부 실시예에서, 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자율적으로 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 원점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 실시예에서, 벡터(예: 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로 도입될 때 숙주 세포의 게놈 내로 통합되고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터(발현 벡터)는 이들이 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다.

[0226] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*재조합 숙주 세포*" (또는 단순히 "숙주 세포")는 외인성 핵산 및/또는 재조합 벡터가 도입된 세포를 의미한다. "재조합 숙주 세포" 및 "숙주 세포"는 특정 대상체 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손도 의미함을 이해해야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후손 세대에서 특정 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은, 사실, 모세포와 동일하지 않을 수 있지만, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 여전히 포함된다.

[0227] 본원에서 사용되는 용어 "*재조합 바이러스 게놈*"은 적어도 하나의 외인성 발현 카세트 폴리뉴클레오티드가 자연 발생하는 AAV 게놈 내에 삽입된 AAV 게놈을 지칭한다. 본 개시에 따른 AAV의 게놈은 일반적으로 시스-작용 5' 및 3' 역위 말단 반복 서열(ITR) 및 발현 카세트를 포함한다.

[0228] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*발현 카세트*"는 표적 세포에서 특정 핵산의 전사를 허용하는, 일련의 특정 핵산 요소를 갖는 재조합적으로 또는 합성적으로 생성된 핵산 작제물을 지칭한다. 본 개시에 따른 AAV 벡터의 재조합 바이러스 게놈의 발현 카세트는 ENPP1 또는 ENPP3 또는 이의 기능적으로 동등한 변이체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 전사 조절 영역을 포함한다.

[0229] 본원에서 사용되는 용어 "*전사 조절 영역*"은 하나 이상의 유전자의 발현을 조절할 수 있는 핵산 단편을 지칭한다. 본 개시에 따른 전사 조절 영역은 프로모터 및 선택적으로, 인핸서를 포함한다.

[0230] 용어 "*프로모터*"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 폴리뉴클레오티드의 전사를 조절하도록 기능하며, 폴리뉴클레오티드 서열(들)의 상류에 위치하며, DNA-의존성 RNA 중합효소에 대한 결합 부위, 전사 개시 부위, 및 이들에 한정되지는 않지만 전사 인자 결합 부위, 리프레서, 및 활성화제 단백질 결합 부위, 및 프로모터로부터의 전사량을 조절하기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 작용하도록 당업계에 공지된 뉴클레오티드의 임의의 다른 서열의 존재에 의해 구조적으로 확인되는, 핵산 단편을 지칭한다. 유도성 프로모터, 구성적 프로모터 및 조직 특이적 프로모터를 포함하는 임의의 종류의 프로모터가 본 개시에 사용될 수 있다.

[0231] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*인핸서*"는 전사 인자가 유전자 전사를 증가시키기 위해 결합하는 DNA 서열 요소를 지칭한다. 인핸서의 예는, 제한 없이, RSV 인핸서, CMV 인핸서, HCR 인핸서 등일 수 있다. 또 다른 실시예에서, 인핸서는 간-특이적 인핸서, 보다 바람직하게는 간 조절 영역 인핸서(HCR)이다.

[0232] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*작동 가능하게 연결된*"은 관심 폴리뉴클레오티드에 대한 프로모터 서열의 기능적 관계 및 위치를 지칭한다(예를 들어, 프로모터 또는 인핸서는 그것이 서열의 전사에 영향을 미치는 경우 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다). 일반적으로, 작동 가능하게 연결된 프로모터는 관심 서열에 인접한다. 그러나, 인핸서는 그 발현을 제어하기 위해 관심 서열에 인접할 필요는 없다. 또 다른 실시예에서, 프로모터 및 ENPP1 또는 ENPP3 또는 이의 기능적으로 동등한 변이체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열.

[0233] 용어 "*유효량*"은 원하는 생물학적 결과를 제공하기에 비독성이지만 충분한 양의 ENPP1 또는 ENPP3을 암호화하는

바이러스 벡터를 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다.

[0234] 본원에서 사용되는 용어 "*Cap 단백질*"은 천연 AAV Cap 단백질(예: VP1, VP2, VP3)의 적어도 하나의 기능적 활성을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. Cap 단백질의 기능적 활성의 예는 캡시드의 형성을 유도하고, 단일 가닥 DNA의 축적을 용이하게 하고, 캡시드 내로 AAV DNA를 패키징하는 것(즉, 캡시드화)을 용이하게 하고, 세포 수용체에 결합하고, 숙주 세포 내로 비리온의 진입을 용이하게 하는 능력을 포함한다. 원칙적으로, 임의의 Cap 단백질이 본 개시의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0235] 본원에서 사용되는 용어 "*캡시드*"는 바이러스 게놈이 내부에 패키징되는 구조를 지칭한다. 캡시드는 단백질로 만들어진 여러 개의 올리고머 구조 서브유닛으로 구성된다. 예를 들어, AAV는 3개의 캡시드 단백질, 즉 VP1, VP2 및 VP3의 상호작용에 의해 형성된 20면체 구조 캡시드를 갖는다.

[0236] 본원에서 사용되는 용어 "*Rep 단백질*"은 천연 AAV Rep 단백질(예: Rep 40, 52, 68, 78)의 적어도 하나의 기능적 활성을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. Rep 단백질의 "기능적 활성"은 DNA 복제의 AAV 원점의 인식, 결합 및 니킹을 통해 DNA의 복제를 용이하게 하는 것뿐만 아니라 DNA 헬리카제 활성도 포함하는, 단백질의 생리학적 기능과 관련된 임의의 활성이다.

[0237] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*아데노-연관 바이러스 ITR*" 또는 "*AAV ITR*"은 아데노-연관 바이러스의 게놈의 DNA 가닥의 양 말단에 존재하는 역위 말단 반복을 지칭한다. ITR 서열은 AAV 게놈의 효율적인 증식을 위해 요구된다. 이들 서열의 또 다른 특성은 헤어핀을 형성하는 이들의 능력이다. 이 특징은 제2 DNA 가닥의 프리마제-독립적 합성을 가능하게 하는 자체 프라이밍에 기여한다. 이들 ITR 서열을 변형시키기 위한 절차는 당업계에 공지되어 있다(*Brown T, "Gene Cloning", Chapman & Hall, London, GB, 1995; Watson R, 등, "Recombinant DNA", 2nd Ed. Scientific American Books, New York, N.Y., US, 1992; Alberts B, 등, "Molecular Biology of the Cell", Garland Publishing Inc., New York, N.Y., US, 2008; Innis M, 등, Eds., "PCR Protocols. A Guide to Methods and Applications", Academic Press Inc., San Diego, Calif., US, 1990; 및 Schleef M, Ed., "Plasmid for Therapy and Vaccination", Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Del., 2001*).

[0238] 용어 "*조직-특이적*" 프로모터는 특정 유형의 분화된 세포 또는 조직에서만 활성이다. 일반적으로, 조직-특이적 프로모터 내의 하류 유전자는 그것이 다른 어느 하나보다 특이적인 조직(들)에서 훨씬 더 높은 정도로 활성인 유전자이다. 이 경우, 그것이 특이적인 조직(들) 이외의 임의의 조직에서 프로모터의 활성이 거의 없거나 실질적으로 없을 수 있다.

[0239] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*유도성 프로모터*"는, 예를 들어, 화학 유도제의 적용에 의해, 생리학적으로 또는 발생학적으로 조절되는 프로모터를 지칭한다. 예를 들어, 이는 테트라사이클린-유도성 프로모터, 미페프리스톤(RU-486)-유도성 프로모터 등일 수 있다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*구성적 프로모터*"는 유기체의 모든 세포에서, 또는 대부분의 발생 단계 동안, 세포 환경 조건에 거의 또는 전혀 상관없이, 비교적 일정한 수준으로 활성이 유지되는 프로모터를 지칭한다. 또 다른 실시예에서, 전사 조절 영역은 ENPP1의 구성적 발현을 허용한다. 구성적 프로모터의 예는, 제한 없이, 레트로바이러스 루스 육종 바이러스(RSV) LTR 프로모터(선택적으로 RSV 인핸서와 함께), 시토메갈로바이러스(CMV) 프로모터(선택적으로 CMV 인핸서와 함께), SV40 프로모터, 디하이드로폴레이트 리덕타제 프로모터, β-액틴 프로모터, 포스포글리세롤 키나아제(PGK) 프로모터, 및 EF1a 프로모터(*Boshart M, 등, Cell 1985; 41:521-530*)를 포함한다.

[0241] 본원에서 사용되는 용어 "*폴리아데닐화 신호*"는 mRNA의 3' 말단에 대한 폴리아데닌 스트레치의 부착을 매개하는 핵산 서열에 관한 것이다. 적절한 폴리아데닐화 신호는 SVSV40 초기 폴리아데닐화 신호, SV40 후기 폴리아데닐화 신호, HSV 티미딘 키나아제 폴리아데닐화 신호, 프로타민 유전자 폴리아데닐화 신호, 아데노바이러스 5 EIb 폴리아데닐화 신호, 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 신호, 인간 변이체 성장 호르몬 폴리아데닐화 신호 등을 포함하지만, 이들에만 한정되지 않는다.

[0242] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*신호 펩티드*"는 단백질 번역 동안 관심있는 초기 단백질의 아미노 말단에 결합된 아미노산 잔기의 서열(10-30개 잔기의 길이)을 지칭한다. 신호 펩티드는 신호 인식 입자(SRP)에 의해 인식되고, 소포체에서 수송 후 신호 펩티다아제에 의해 절단된다. (*Lodish 등 2000, Molecular Cell Biology, 4th edition*).

[0243] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*면역 반응(immune response)*" 또는 "*면역 반응(immune reaction)*"은 침입(감염) 병원성 유기체에서 항원, 또는 외래 단백질의 도입 또는 발현에 대한 숙주의 면역 체계를 지칭한다. 면역 반응은 일반적으로 체액성이고 국소적이며; B 세포에 의해 생산된 항체는 항원-항체 복합체에서 항원과 결합하여 항원을 비활성화 또는 중화시킨다. 인간 단백질이 마우스 모델 시스템에 주입될 때 종종 면역 반응이 관찰된다. 일반적으로, 마우스 모델 시스템은 외래 항원을 도입하기 전에 면역 억제제를 주입함으로써 면역 내성으로 만들어서 더 양호한 생존력을 보장한다.

[0244] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "*면역억제*"는 외래 단백질과 같은 외래 항원, 골수 및 조직 이식에 대한 면역 내성을 용이하게 하기 위해 면역억제 약물을 사용하여 숙주 면역계의 활성화 또는 효능을 의도적으로 감소시키는 것이다. 면역억제 약물의 비제한적인 예는 항-CD4(GK1.5) 항체, 시클로포스파미드, 아자티오프린(이뮤란(Imuran)), 미코페놀레이트 모페틸(셀셉트(Cellcept)), 시클로스포린(네오랄(Neoral), 샌디뮨(Sandimmune), 젠그라프(Gengraf)), 메토트렉세이트(류마트렉스(Rheumatrex)), 레플루노미드(아라바(Arava)), 시클로포스파미드(시톡산(Cytoxan)) 및 클로람부실(류케란(Leukeran))을 포함한다.

[0245] 범위: 본 개시 전체에 걸쳐, 본 개시의 다양한 측면은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식으로의 기재는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이며, 본 개시의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로서 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 가능한 모든 하위범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위범위뿐만 아니라, 그 범위 내의 개별 수치, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6도 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 너비에 관계없이 적용된다.

[0246] **치료 방법**

[0247] 본 개시는 대상체에게 sNPP1 및 sNPP3 폴리펩티드 및 이의 융합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, ENPP1 또는 ENPP3 제제의 투여, 및 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 투여에 관한 것이다. 이러한 폴리펩티드의 서열은 제한 없이 다음을 포함한다.

[0248] **서열**

[0249] **서열번호 1** - ENPP1 아미노산 서열 - 야생형

[0250] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[0251] 1 5 10 15

[0252] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[0253] 20 25 30

[0254] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[0255] 35 40 45

[0256] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[0257] 50 55 60

[0258] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Val Leu Ser Leu

[0259] 65 70 75 80

[0260] Val Leu Ser Val Cys Val Leu Thr Thr Ile Leu Gly Cys Ile Phe Gly

[0261] 85 90 95

[0262] Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys

[0263] 100 105 110

[0264] Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

[0265] 115 120 125

[0266] Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

[0267] 130 135 140

[0268] His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

[0269] 145 150 155 160

[0270] Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys

[0271] 165 170 175

[0272] Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu

[0273] 180 185 190

[0274] Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu

[0275] 195 200 205

[0276] Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

[0277] 210 215 220

[0278] Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys

[0279] 225 230 235 240

[0280] Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr

[0281] 245 250 255

[0282] Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

[0283] 260 265 270

[0284] Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe

[0285] 275 280 285

[0286] Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

[0287] 290 295 300

[0288] Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

[0289] 305 310 315 320

[0290] Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

[0291] 325 330 335

[0292] Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

[0293] 340 345 350

[0294] Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

[0295] 355 360 365

[0296] Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

[0297] 370 375 380

[0298] Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

[0299] 385 390 395 400

[0300] Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

[0301] 405 410 415

[0302] Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

[0303] 420 425 430

[0304] Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

[0305] 435 440 445

[0306] Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

[0307] 450 455 460

[0308] Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys

[0309] 465 470 475 480

[0310] Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

[0311] 485 490 495

[0312] Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

[0313] 500 505 510

[0314] Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

[0315] 515 520 525

[0316] Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

[0317] 530 535 540

[0318] Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

[0319] 545 550 555 560

[0320] Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[0321] 565 570 575

[0322] Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[0323] 580 585 590

[0324] His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val

[0325] 595 600 605

[0326] His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu

[0327] 610 615 620

[0328] Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr

[0329] 625 630 635 640

[0330] Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr

[0331] 645 650 655

[0332] Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys

[0333] 660 665 670

[0334] Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu

[0335] 675 680 685

[0336] Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser

[0337] 690 695 700

[0338] Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu

[0339] 705 710 715 720

[0340] Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser

[0341] 725 730 735

[0342] Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile

[0343] 740 745 750

[0344] Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser

[0345] 755 760 765

[0346] Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr

[0347] 770 775 780

[0348] Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp

[0349] 785 790 795 800

[0350] Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys

[0351] 805 810 815

[0352] Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

[0353] 820 825 830

[0354] Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys

[0355] 835 840 845

[0356] Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

[0357] 850 855 860

[0358] Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

[0359] 865 870 875 880

[0360] Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

[0361] 885 890 895

[0362] Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

[0363] 900 905 910

[0364] Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp

[0365] 915 920 925

[0366] **서열번호 2** - 아주로시딘-ENPP1-FC

[0367] MTRLTVLALLAGLLASSRA**APSCAKEVKSCKGRCFERTFGNCRCDAACVELGNCCLDYQETCIEPEHIWTCNKFRCGEKRLTRSLCACSDDCKDKGDCCI
NYSSVCQGEKSWVEEPCESINEPQCPAGFETPPTLLFSLDGFRAEYLHTWGGLLPVISKLKKCGTYTKNMRPVYPTKTFPNHYSIVTGLYPESHGIIDNKMY
DPKMNASFSLKSKEKFNPEWYKGEPIWVTAKYQGLKSGTFFWPGSDVEINGIFPDIYKMYNGSVPFEERILAVLQWLQLPKDERPHFYTLYLEEPDSSGHSY
GPVSSEVIKALQRVDGMVGMLMDGLKELNLHRCLNLILISDHGMEQGSCKKYIYLNKYLGDVKNIKVIYGPAARLRPSDVPDKYYSFNYEGIARNLSCREPN
QHFKPYLKHFLPKRLHFAKSDRIEPLTFYLDPQWQLALNPSERKYCGSGFHGSDNVFSNMQALFVGYGPGFKHGIEADTFENIEVYNLMCDLLNLTPAPNNG
THGSLNHLLKNPVYTPKHPKEVHPLVQCPFTRNPRDNLGCSCNPSILPIEDFQTQFNLTVAEEKIIKHETLPYGRPRVLQKENTICLLSQHQFMSGYSQDIL
MPLWTSYTVDRNDSFSTEDFSNCLYQDFRIPLSPVHKCSFYKNNTKVSYGFLSPPQLNKNSSGIYSEALLTTNIVPMYQSFQVIWRYFHDTLLRKYAEERNG
VNVVSGPVFDFDYDGRCDSLENLRQKRRVIRNQEILIPTHFFIVLTSCKDTSQTPLHCENLDTLAFILPHRTDNSESCVHGKHDSSWVEELLMLHRARITDV
EHITGLSFYQQRKEPVSDILKLKTHLPTFSQEDLIN**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN**

AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0368] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP1 서열의 시작 및 끝, 굵은 잔기- Fc 서열, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0369] **서열번호 3** - 아주로시딘-ENPP1-Alb

[0370] MTRLTVLALLAGLLASSRA**APSCAKEVKSCKGRCFERTFGNCRCDAACVELGNCCLDYQETCIEPEHIWTCNKFRCGEKRLTRSLCACSDDCKDKGDCCI NYSSVCQGEKSWVEEPCESINEPQCPAGFETPPTLLFSLDGFRAEYLHTWGGLLPVISKLKKCGTYTKNMRPVYPTKTFPNHYSIVTGLYPESHGIIDNKMY DPKMNASFSLKSKEKFNPEWYKGEPIWVTAKYQGLKSGTFFWPGSDVEINGIFPDIYKMYNGSVPFEERILAVLQWLQLPKDERPHFYTLYLEEPDSSGHSY GPVSSEVIKALQRVDGMVGMLMDGLKELNLHRCLNLILISDHGMEQGSCKKYIYLNKYLGDVKNIKVIYGPAARLRPSDVPDKYYSFNYEGIARNLSCREPN QHFKPYLKHFLPKRLHFAKSDRIEPLTFYLDPQWQLALNPSERKYCGSGFHGSDNVFSNMQALFVGYGPGFKHGIEADTFENIEVYNLMCDLLNLTPAPNNG THGSLNHLLKNPVYTPKHPKEVHPLVQCPFTRNPRDNLGCSCNPSILPIEDFQTQFNLTVAEEKIIKHETLPYGRPRVLQKENTICLLSQHQFMSGYSQDIL MPLWTSYTVDRNDSFSTEDFSNCLYQDFRIPLSPVHKCSFYKNNTKVSYGFLSPPQLNKNSSGIYSEALLTTNIVPMYQSFQVIWRYFHDTLLRKYAEERNG VNVVSGPVFDFDYDGRCDSLENLRQKRRVIRNQEILIPTHFFIVLTSCKDTSQTPLHCENLDTLAFILPHRTDNSESCVHGKHDSSWVEELLMLHRARITDV EHITGLSFYQQRKEPVSDILKLKTHLPTFSQEDLIN**MKWVTFLLLLFVSGSAFSRGVFRREAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKL VQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVAR RHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECC HGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLR LAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVE DYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFA QFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALARSWSHPQFEK

[0371] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP1 서열의 시작 및 끝, 굵은 잔기- 알부민 서열, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0372] **서열번호 4** - 아주로시딘-ENPP1

[0373] MTRLTVLALLAGLLASSRA**APSCAKEVKSCKGRCFERTFGNCRCDAACVELGNCCLDYQETCIEPEHIWTCNKFRCGEKRLTRSLCACSDDCKDKGDCCI NYSSVCQGEKSWVEEPCESINEPQCPAGFETPPTLLFSLDGFRAEYLHTWGGLLPVISKLKKCGTYTKNMRPVYPTKTFPNHYSIVTGLYPESHGIIDNKMY DPKMNASFSLKSKEKFNPEWYKGEPIWVTAKYQGLKSGTFFWPGSDVEINGIFPDIYKMYNGSVPFEERILAVLQWLQLPKDERPHFYTLYLEEPDSSGHSY GPVSSEVIKALQRVDGMVGMLMDGLKELNLHRCLNLILISDHGMEQGSCKKYIYLNKYLGDVKNIKVIYGPAARLRPSDVPDKYYSFNYEGIARNLSCREPN QHFKPYLKHFLPKRLHFAKSDRIEPLTFYLDPQWQLALNPSERKYCGSGFHGSDNVFSNMQALFVGYGPGFKHGIEADTFENIEVYNLMCDLLNLTPAPNNG THGSLNHLLKNPVYTPKHPKEVHPLVQCPFTRNPRDNLGCSCNPSILPIEDFQTQFNLTVAEEKIIKHETLPYGRPRVLQKENTICLLSQHQFMSGYSQDIL MPLWTSYTVDRNDSFSTEDFSNCLYQDFRIPLSPVHKCSFYKNNTKVSYGFLSPPQLNKNSSGIYSEALLTTNIVPMYQSFQVIWRYFHDTLLRKYAEERNG VNVVSGPVFDFDYDGRCDSLENLRQKRRVIRNQEILIPTHFFIVLTSCKDTSQTAPSCAKEVKSCKGRCFERTFGNCRCDAACVELGNCCLDYQETCIEPEH IWTCNKFRCGEKRLTRSLCACSDDCKDKGDCCINYSSVCQGEKSWVEEPCESINEPQCPAGFETPPTLLFSLDGFRAEYLHTWGGLLPVISKLKKCGTYTKN MRPVYPTKTFPNHYSIVTGLYPESHGIIDNKMYDPKMNASFSLKSKEKFNPEWYKGEPIWVTAKYQGLKSGTFFWPGSDVEINGIFPDIYKMYNGSVPFEER ILAVLQWLQLPKDERPHFYTLYLEEPDSSGHSYGPVSSEVIKALQRVDGMVGMLMDGLKELNLHRCLNLILISDHGMEQGSCKKYIYLNKYLGDVKNIKVIY GPAARLRPSDVPDKYYSFNYEGIARNLSCREPNQHFKPYLKHFLPKRLHFAKSDRIEPLTFYLDPQWQLALNPSERKYCGSGFHGSDNVFSNMQALFVGYGP GFKHGIEADTFENIEVYNLMCDLLNLTPAPNNGTHGSLNHLLKNPVYTPKHPKEVHPLVQCPFTRNPRDNLGCSCNPSILPIEDFQTQFNLTVAEEKIIKHE TLPYGRPRVLQKENTICLLSQHQFMSGYSQDILMPLWTSYTVDRNDSFSTEDFSNCLYQDFRIPLSPVHKCSFYKNNTKVSYGFLSPPQLNKNSSGIYSEAL LTTNIVPMYQSFQVIWRYFHDTLLRKYAEERNGVNVVSGPVFDFDYDGRCDSLENLRQKRRVIRNQEILIPTHFFIVLTSCKDTSQTPLHCENLDTLAFILP HRTDNSESCVHGKHDSSWVEELLMLHRARITDVEHITGLSFYQQRKEPVSDILKLKTHLPTFSQED

[0374] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP1 서열의 시작 및 끝, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0375] **서열번호 5** - ENPP2 아미노산 서열 - 야생형

[0376] Met Ala Arg Arg Ser Ser Phe Gln Ser Cys Gln Ile Ile Ser Leu Phe

[0377] 1 5 10 15

[0378] Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala His Arg

[0379] 20 25 30

[0380] Ile Lys Arg Ala Glu Gly Trp Glu Glu Gly Pro Pro Thr Val Leu Ser

[0381] 35 40 45

[0382] Asp Ser Pro Trp Thr Asn Ile Ser Gly Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe

[0383] 50 55 60

[0384] Glu Leu Gln Glu Ala Gly Pro Pro Asp Cys Arg Cys Asp Asn Leu Cys

[0385] 65 70 75 80

[0386] Lys Ser Tyr Thr Ser Cys Cys His Asp Phe Asp Glu Leu Cys Leu Lys

[0387] 85 90 95

[0388] Thr Ala Arg Gly Trp Glu Cys Thr Lys Asp Arg Cys Gly Glu Val Arg

[0389] 100 105 110

[0390] Asn Glu Glu Asn Ala Cys His Cys Ser Glu Asp Cys Leu Ala Arg Gly

[0391] 115 120 125

[0392] Asp Cys Cys Thr Asn Tyr Gln Val Val Cys Lys Gly Glu Ser His Trp

[0393] 130 135 140

[0394] Val Asp Asp Asp Cys Glu Glu Ile Lys Ala Ala Glu Cys Pro Ala Gly

[0395] 145 150 155 160

[0396] Phe Val Arg Pro Pro Leu Ile Ile Phe Ser Val Asp Gly Phe Arg Ala

[0397] 165 170 175

[0398] Ser Tyr Met Lys Lys Gly Ser Lys Val Met Pro Asn Ile Glu Lys Leu

[0399] 180 185 190

[0400] Arg Ser Cys Gly Thr His Ser Pro Tyr Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr

[0401] 195 200 205

[0402] Lys Thr Phe Pro Asn Leu Tyr Thr Leu Ala Thr Gly Leu Tyr Pro Glu

[0403] 210 215 220

[0404] Ser His Gly Ile Val Gly Asn Ser Met Tyr Asp Pro Val Phe Asp Ala

[0405] 225 230 235 240

[0406] Thr Phe His Leu Arg Gly Arg Glu Lys Phe Asn His Arg Trp Trp Gly

[0407] 245 250 255

[0408] Gly Gln Pro Leu Trp Ile Thr Ala Thr Lys Gln Gly Val Lys Ala Gly

[0409] 260 265 270

[0410] Thr Phe Phe Trp Ser Val Val Ile Pro His Glu Arg Arg Ile Leu Thr

[0411] 275 280 285

[0412] Ile Leu Gln Trp Leu Thr Leu Pro Asp His Glu Arg Pro Ser Val Tyr

[0413] 290 295 300

[0414] Ala Phe Tyr Ser Glu Gln Pro Asp Phe Ser Gly His Lys Tyr Gly Pro

[0415] 305 310 315 320

[0416] Phe Gly Pro Glu Met Thr Asn Pro Leu Arg Glu Ile Asp Lys Ile Val

[0417] 325 330 335

[0418] Gly Gln Leu Met Asp Gly Leu Lys Gln Leu Lys Leu His Arg Cys Val

[0419] 340 345 350

[0420] Asn Val Ile Phe Val Gly Asp His Gly Met Glu Asp Val Thr Cys Asp

[0421] 355 360 365

[0422] Arg Thr Glu Phe Leu Ser Asn Tyr Leu Thr Asn Val Asp Asp Ile Thr

[0423] 370 375 380

[0424] Leu Val Pro Gly Thr Leu Gly Arg Ile Arg Ser Lys Phe Ser Asn Asn

[0425] 385 390 395 400

[0426] Ala Lys Tyr Asp Pro Lys Ala Ile Ile Ala Asn Leu Thr Cys Lys Lys

[0427] 405 410 415

[0428] Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys Gln His Leu Pro Lys Arg

[0429] 420 425 430

[0430] Leu His Tyr Ala Asn Asn Arg Arg Ile Glu Asp Ile His Leu Leu Val

[0431] 435 440 445

[0432] Glu Arg Arg Trp His Val Ala Arg Lys Pro Leu Asp Val Tyr Lys Lys

[0433] 450 455 460

[0434] Pro Ser Gly Lys Cys Phe Phe Gln Gly Asp His Gly Phe Asp Asn Lys

[0435] 465 470 475 480

[0436] Val Asn Ser Met Gln Thr Val Phe Val Gly Tyr Gly Ser Thr Phe Lys

[0437] 485 490 495

[0438] Tyr Lys Thr Lys Val Pro Pro Phe Glu Asn Ile Glu Leu Tyr Asn Val

[0439] 500 505 510

[0440] Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Lys Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

[0441] 515 520 525

[0442] Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Arg Thr Asn Thr Phe Arg Pro Thr Met

[0443] 530 535 540

[0444] Pro Glu Glu Val Thr Arg Pro Asn Tyr Pro Gly Ile Met Tyr Leu Gln

[0445] 545 550 555 560

[0446] Ser Asp Phe Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Asp Lys Val Glu Pro Lys

[0447] 565 570 575

[0448] Asn Lys Leu Asp Glu Leu Asn Lys Arg Leu His Thr Lys Gly Ser Thr

[0449] 580 585 590

[0450] Glu Ala Glu Thr Arg Lys Phe Arg Gly Ser Arg Asn Glu Asn Lys Glu

[0451] 595 600 605

[0452] Asn Ile Asn Gly Asn Phe Glu Pro Arg Lys Glu Arg His Leu Leu Tyr

[0453] 610 615 620

[0454] Gly Arg Pro Ala Val Leu Tyr Arg Thr Arg Tyr Asp Ile Leu Tyr His

[0455] 625 630 635 640

[0456] Thr Asp Phe Glu Ser Gly Tyr Ser Glu Ile Phe Leu Met Pro Leu Trp

[0457] 645 650 655

[0458] Thr Ser Tyr Thr Val Ser Lys Gln Ala Glu Val Ser Ser Val Pro Asp

[0459] 660 665 670

[0460] His Leu Thr Ser Cys Val Arg Pro Asp Val Arg Val Ser Pro Ser Phe

[0461] 675 680 685

[0462] Ser Gln Asn Cys Leu Ala Tyr Lys Asn Asp Lys Gln Met Ser Tyr Gly

[0463] 690 695 700

[0464] Phe Leu Phe Pro Pro Tyr Leu Ser Ser Ser Pro Glu Ala Lys Tyr Asp

[0465] 705 710 715 720

[0466] Ala Phe Leu Val Thr Asn Met Val Pro Met Tyr Pro Ala Phe Lys Arg

[0467] 725 730 735

[0468] Val Trp Asn Tyr Phe Gln Arg Val Leu Val Lys Lys Tyr Ala Ser Glu

[0469] 740 745 750

[0470] Arg Asn Gly Val Asn Val Ile Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asp Tyr

[0471] 755 760 765

[0472] Asp Gly Leu His Asp Thr Glu Asp Lys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Gly

[0473] 770 775 780

[0474] Ser Ser Ile Pro Val Pro Thr His Tyr Tyr Ser Ile Ile Thr Ser Cys

[0475] 785 790 795 800

[0476] Leu Asp Phe Thr Gln Pro Ala Asp Lys Cys Asp Gly Pro Leu Ser Val

[0477] 805 810 815

[0478] Ser Ser Phe Ile Leu Pro His Arg Pro Asp Asn Glu Glu Ser Cys Asn

[0479] 820 825 830

[0480] Ser Ser Glu Asp Glu Ser Lys Trp Val Glu Glu Leu Met Lys Met His

[0481] 835 840 845

[0482] Thr Ala Arg Val Arg Asp Ile Glu His Leu Thr Ser Leu Asp Phe Phe

[0483] 850 855 860

[0484] Arg Lys Thr Ser Arg Ser Tyr Pro Glu Ile Leu Thr Leu Lys Thr Tyr

[0485] 865 870 875 880

[0486] Leu His Thr Tyr Glu Ser Glu Ile

[0487] 885

[0488] **서열 번호 6** - ENPP3의 세포외 도메인:

[0489] Glu Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg

[0490] 1 5 10 15

[0491] Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp

[0492] 20 25 30

[0493] Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp

[0494] 35 40 45

[0495] Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ser Leu

[0496] 50 55 60

[0497] Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp

[0498] 65 70 75 80

[0499] Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys

[0500] 85 90 95

[0501] Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro

[0502] 100 105 110

[0503] Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr

[0504] 115 120 125

[0505] Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile

[0506] 130 135 140

[0507] His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn

[0508] 145 150 155 160

[0509] His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile

[0510] 165 170 175

[0511] Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser

[0512] 180 185 190

[0513] Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp

[0514] 195 200 205

[0515] Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro

[0516] 210 215 220

[0517] Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro

[0518] 225 230 235 240

[0519] Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys

[0520] 245 250 255

[0521] Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr

[0522] 260 265 270

[0523] Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala

[0524] 275 280 285

[0525] Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu

[0526] 290 295 300

[0527] Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile

[0528] 305 310 315 320

[0529] Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu

[0530] 325 330 335

[0531] Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu

[0532] 340 345 350

[0533] Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe

[0534] 355 360 365

[0535] Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro

[0536] 370 375 380

[0537] Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu

[0538] 385 390 395 400

[0539] His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp

[0540] 405 410 415

[0541] Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly

[0542] 420 425 430

[0543] Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe

[0544] 435 440 445

[0545] Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe

[0546] 450 455 460

[0547] Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln

[0548] 465 470 475 480

[0549] Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys

[0550] 485 490 495

[0551] Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser

[0552] 500 505 510

[0553] Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe

[0554] 515 520 525

[0555] Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met

[0556] 530 535 540

[0557] Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu

[0558] 545 550 555 560

[0559] Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu

[0560] 565 570 575

[0561] Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met

[0562] 580 585 590

[0563] Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro

[0564] 595 600 605

[0565] Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro

[0566] 610 615 620

[0567] Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile

[0568] 625 630 635 640

[0569] Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser

[0570] 645 650 655

[0571] Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu

[0572] 660 665 670

[0573] Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His

[0574] 675 680 685

[0575] Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp

[0576] 690 695 700

[0577] Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His

[0578] 705 710 715 720

[0579] Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu

[0580] 725 730 735

[0581] Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp

[0582] 740 745 750

[0583] Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu

[0584] 755 760 765

[0585] Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe

[0586] 770 775 780

[0587] Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu

[0588] 785 790 795 800

[0589] Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu

[0590] 805 810 815

[0591] Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile

[0592] 820 825

[0593] **서열 번호 7** - NPP3 아미노산 서열:

[0594] Met Glu Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Glu Gln Pro Val Lys Lys Asn

[0595] 1 5 10 15

[0596] Thr Leu Lys Lys Tyr Lys Ile Ala Cys Ile Val Leu Leu Ala Leu Leu

[0597] 20 25 30

[0598] Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys Leu

[0599] 35 40 45

[0600] Glu Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg

[0601] 50 55 60

[0602] Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp

[0603] 65 70 75 80

[0604] Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp

[0605] 85 90 95

[0606] Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ser Leu

[0607] 100 105 110

[0608] Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp

[0609] 115 120 125

[0610] Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys

[0611] 130 135 140

[0612] Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro

[0613] 145 150 155 160

[0614] Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr

[0615] 165 170 175

[0616] Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile

[0617] 180 185 190

[0618] His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn

[0619] 195 200 205

[0620] His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile

[0621] 210 215 220

[0622] Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser

[0623] 225 230 235 240

[0624] Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp

[0625] 245 250 255

[0626] Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro

[0627] 260 265 270

[0628] Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro

[0629] 275 280 285

[0630] Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys

[0631] 290 295 300

[0632] Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr

[0633] 305 310 315 320

[0634] Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala

[0635] 325 330 335

[0636] Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu

[0637] 340 345 350

[0638] Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile

[0639] 355 360 365

[0640] Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu

[0641] 370 375 380

[0642] Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu

[0643] 385 390 395 400

[0644] Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe

[0645] 405 410 415

[0646] Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro

[0647] 420 425 430

[0648] Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu

[0649] 435 440 445

[0650] His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp

[0651] 450 455 460

[0652] Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly

[0653] 465 470 475 480

[0654] Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe

[0655] 485 490 495

[0656] Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe

[0657] 500 505 510

[0658] Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln

[0659] 515 520 525

[0660] Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys

[0661] 530 535 540

[0662] Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser

[0663] 545 550 555 560

[0664] Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe

[0665] 565 570 575

[0666] Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met

[0667] 580 585 590

[0668] Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu

[0669] 595 600 605

[0670] Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu

[0671] 610 615 620

[0672] Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met

[0673] 625 630 635 640

[0674] Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro

[0675] 645 650 655

[0676] Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro

[0677] 660 665 670

[0678] Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile

[0679] 675 680 685

[0680] Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser

[0681] 690 695 700

[0682] Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu

[0683] 705 710 715 720

[0684] Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His

[0685] 725 730 735

[0686] Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp

[0687] 740 745 750

[0688] Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His

[0689] 755 760 765

[0690] Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu

[0691] 770 775 780

[0692] Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp

[0693] 785 790 795 800

[0694] Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu

[0695] 805 810 815

[0696] Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe

[0697] 820 825 830

[0698] Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu

[0699] 835 840 845

[0700] Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu

[0701] 850 855 860

[0702] Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile

[0703] 865 870 875

[0704] **서열번호 8** - 아주로시딘-ENPP3-FC

[0705] MTRLTVLALLAGLLASSRA**AKQGSCRKKCFDASFRGLENCRCDVACKDRGDCCWDFEDTCVESTRIWMCNKFRCGETRLEASLCSCSDDCLQRKDCCADY
KSVCQGETSWLEENCDTAQQSQCPEGFDLPPVILFSMDGFRAEYLYTWDTLMPNINKLKTCGIHSKYMRAMYPTKTFPNHYTIVTGLYPESHGIIDNNMYDV
NLNKNFSLSSKEQNNPAWWHGQPMNLTAMYQGLKAATYFWPGSEVAINGSFPSIYMPYNGSVPFEERISTLLKWLDLPKAERPRFYTMYFEEPDSSGHAGGP
VSARVIKALQVVDHAFGMLMEGLKQRNLHNCVNIILLADHGMDQTYCNKMEYMTDYFPRINFFYMYEGPAPRIRAHNIPHDFFSFNSEEIVRNLSCRKPDQH
FKPYLTPDLPKRLHYAKNVRIDKVHLFVDQQWLAVRSKSNTNCGGGNHGYNNEFRSMEAIFLAHGPSFKEKTEVEPFENIEVYNLMCDLLRIQPAPNNGTHG
SLNHLLKVPFYEPSHAEEVSKFSVCGFANPLPTESLDCFCPHLQNSTQLEQVNQMLNLTQEEITATVKVNLPFGRPRVLQKNVDHCLLYHREYVSGFGKAMR
MPMWSSYTVPQLGDTSPLPPTVPDCLRADVRVPPSESQKCSFYLADKNITHGFLYPPASNRTSDSQYDALITSNLVPMYEEFRKMWDYFHSVLLIKHATERN
GVNVVSGPIFDYNYDGHFDAPDEITKHLANTDVPIPTHYFVVLTSCKNKSHTPENCPGWLDVLPFIIPHRPTNVESCPEGKPEALWVEERFTAHIARVRDVE
LLTGLDFYQDKVQPVSEILQLKTYLPTFETTI**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**

[0706] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP3 서열의 시작 및 끝, 굵은 잔기- Fc 서열, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0707] **서열번호 9** - 아주로시딘-ENPP3-알부민

[0708] MTRLTVLALLAGLLASSRA**AKQGSCRKKCFDASFRGLENCRCDVACKDRGDCCWDFEDTCVESTRIWMCNKFRCGETRLEASLCSCSDDCLQRKDCCADY
KSVCQGETSWLEENCDTAQQSQCPEGFDLPPVILFSMDGFRAEYLYTWDTLMPNINKLKTCGIHSKYMRAMYPTKTFPNHYTIVTGLYPESHGIIDNNMYDV
NLNKNFSLSSKEQNNPAWWHGQPMNLTAMYQGLKAATYFWPGSEVAINGSFPSIYMPYNGSVPFEERISTLLKWLDLPKAERPRFYTMYFEEPDSSGHAGGP
VSARVIKALQVVDHAFGMLMEGLKQRNLHNCVNIILLADHGMDQTYCNKMEYMTDYFPRINFFYMYEGPAPRIRAHNIPHDFFSFNSEEIVRNLSCRKPDQH
FKPYLTPDLPKRLHYAKNVRIDKVHLFVDQQWLAVRSKSNTNCGGGNHGYNNEFRSMEAIFLAHGPSFKEKTEVEPFENIEVYNLMCDLLRIQPAPNNGTHG
SLNHLLKVPFYEPSHAEEVSKFSVCGFANPLPTESLDCFCPHLQNSTQLEQVNQMLNLTQEEITATVKVNLPFGRPRVLQKNVDHCLLYHREYVSGFGKAMR
MPMWSSYTVPQLGDTSPLPPTVPDCLRADVRVPPSESQKCSFYLADKNITHGFLYPPASNRTSDSQYDALITSNLVPMYEEFRKMWDYFHSVLLIKHATERN
GVNVVSGPIFDYNYDGHFDAPDEITKHLANTDVPIPTHYFVVLTSCKNKSHTPENCPGWLDVLPFIIPHRPTNVESCPEGKPEALWVEERFTAHIARVRDVE
LLTGLDFYQDKVQPVSEILQLKTYLPTFETTI**MKWVTFLLLLFVSGSAFSRGVFRREAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEV
TDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPY
FYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDL
LECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKK
YEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLS
AILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLD
TCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALARSWSHPQFEK**

[0709] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP3 서열의 시작 및 끝, 굵은 잔기- 알부민 서열, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0710] **서열번호 10** - 아주로시딘-ENPP3

[0711] MTRLTVLALLAGLLASSRA**AKQGSCRKKCFDASFRGLENCRCDVACKDRGDCCWDFEDTCVESTRIWMCNKFRCGETRLEASLCSCSDDCLQRKDCCADY
KSVCQGETSWLEENCDTAQQSQCPEGFDLPPVILFSMDGFRAEYLYTWDTLMPNINKLKTCGIHSKYMRAMYPTKTFPNHYTIVTGLYPESHGIIDNNMYDV
NLNKNFSLSSKEQNNPAWWHGQPMNLTAMYQGLKAATYFWPGSEVAINGSFPSIYMPYNGSVPFEERISTLLKWLDLPKAERPRFYTMYFEEPDSSGHAGGP
VSARVIKALQVVDHAFGMLMEGLKQRNLHNCVNIILLADHGMDQTYCNKMEYMTDYFPRINFFYMYEGPAPRIRAHNIPHDFFSFNSEEIVRNLSCRKPDQH
FKPYLTPDLPKRLHYAKNVRIDKVHLFVDQQWLAVRSKSNTNCGGGNHGYNNEFRSMEAIFLAHGPSFKEKTEVEPFENIEVYNLMCDLLRIQPAPNNGTHG
SLNHLLKVPFYEPSHAEEVSKFSVCGFANPLPTESLDCFCPHLQNSTQLEQVNQMLNLTQEEITATVKVNLPFGRPRVLQKNVDHCLLYHREYVSGFGKAMR
MPMWSSYTVPQLGDTSPLPPTVPDCLRADVRVPPSESQKCSFYLADKNITHGFLYPPASNRTSDSQYDALITSNLVPMYEEFRKMWDYFHSVLLIKHATERN
GVNVVSGPIFDYNYDGHFDAPDEITKHLANTDVPIPTHYFVVLTSCKNKSHTPENCPGWLDVLPFIIPHRPTNVESCPEGKPEALWVEERFTAHIARVRDVE
LLTGLDFYQDKVQPVSEILQLKTYLPTFETTI

[0712] 단일 밑줄 - 아주로시딘 신호 서열, 이중 밑줄 - ENPP3 서열의 시작 및 끝, ** 신호 서열의 절단 지점을 나타낸다.

[0713] **서열 번호 11** - ENPP4 아미노산 서열 - 야생형

[0714] Met Lys Leu Leu Val Ile Leu Leu Phe Ser Gly Leu Ile Thr Gly Phe

[0715] 1 5 10 15

[0716] Arg Ser Asp Ser Ser Ser Ser Leu Pro Pro Lys Leu Leu Leu Val Ser

[0717] 20 25 30

[0718] Phe Asp Gly Phe Arg Ala Asp Tyr Leu Lys Asn Tyr Glu Phe Pro His

[0719] 35 40 45

[0720] Leu Gln Asn Phe Ile Lys Glu Gly Val Leu Val Glu His Val Lys Asn

[0721] 50 55 60

[0722] Val Phe Ile Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly

[0723] 65 70 75 80

[0724] Leu Tyr Glu Glu Ser His Gly Ile Val Ala Asn Ser Met Tyr Asp Ala

[0725] 85 90 95

[0726] Val Thr Lys Lys His Phe Ser Asp Ser Asn Asp Lys Asp Pro Phe Trp

[0727] 100 105 110

[0728] Trp Asn Glu Ala Val Pro Ile Trp Val Thr Asn Gln Leu Gln Glu Asn

[0729] 115 120 125

[0730] Arg Ser Ser Ala Ala Ala Met Trp Pro Gly Thr Asp Val Pro Ile His

[0731] 130 135 140

[0732] Asp Thr Ile Ser Ser Tyr Phe Met Asn Tyr Asn Ser Ser Val Ser Phe

[0733] 145 150 155 160

[0734] Glu Glu Arg Leu Asn Asn Ile Thr Met Trp Leu Asn Asn Ser Asn Pro

[0735] 165 170 175

[0736] Pro Val Thr Phe Ala Thr Leu Tyr Trp Glu Glu Pro Asp Ala Ser Gly

[0737] 180 185 190

[0738] His Lys Tyr Gly Pro Glu Asp Lys Glu Asn Met Ser Arg Val Leu Lys

[0739] 195 200 205

[0740] Lys Ile Asp Asp Leu Ile Gly Asp Leu Val Gln Arg Leu Lys Met Leu

[0741] 210 215 220

[0742] Gly Leu Trp Glu Asn Leu Asn Val Ile Ile Thr Ser Asp His Gly Met

[0743] 225 230 235 240

[0744] Thr Gln Cys Ser Gln Asp Arg Leu Ile Asn Leu Asp Ser Cys Ile Asp

[0745] 245 250 255

[0746] His Ser Tyr Tyr Thr Leu Ile Asp Leu Ser Pro Val Ala Ala Ile Leu

[0747] 260 265 270

[0748] Pro Lys Ile Asn Arg Thr Glu Val Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Cys Ser

[0749] 275 280 285

[0750] Pro His Met Asn Val Tyr Leu Lys Glu Asp Ile Pro Asn Arg Phe Tyr

[0751] 290 295 300

[0752] Tyr Gln His Asn Asp Arg Ile Gln Pro Ile Ile Leu Val Ala Asp Glu

[0753] 305 310 315 320

[0754] Gly Trp Thr Ile Val Leu Asn Glu Ser Ser Gln Lys Leu Gly Asp His

[0755] 325 330 335

[0756] Gly Tyr Asp Asn Ser Leu Pro Ser Met His Pro Phe Leu Ala Ala His

[0757] 340 345 350

[0758] Gly Pro Ala Phe His Lys Gly Tyr Lys His Ser Thr Ile Asn Ile Val

[0759] 355 360 365

[0760] Asp Ile Tyr Pro Met Met Cys His Ile Leu Gly Leu Lys Pro His Pro

[0761] 370 375 380

[0762] Asn Asn Gly Thr Phe Gly His Thr Lys Cys Leu Leu Val Asp Gln Trp

[0763] 385 390 395 400

[0764] Cys Ile Asn Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Val Ile Gly Ser Leu Leu

[0765] 405 410 415

[0766] Val Leu Thr Met Leu Thr Cys Leu Ile Ile Ile Met Gln Asn Arg Leu

[0767] 420 425 430

[0768] Ser Val Pro Arg Pro Phe Ser Arg Leu Gln Leu Gln Glu Asp Asp Asp

[0769] 435 440 445

[0770] Asp Pro Leu Ile Gly

[0771] 450

[0772] **서열 번호 12** - ENPP51 아미노산 서열

[0773] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[0774] 1 5 10 15

[0775] Leu Ser Thr Thr Phe Ser Leu Gln**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys

[0776] 20 25 30

[0777] Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Ser Asn Cys Arg Cys

[0778] 35 40 45

[0779] Asp Ala Ala Cys Val Ser Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Phe Gln Glu

[0780] 50 55 60

[0781] Thr Cys Val Glu Pro Thr His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys

[0782] 65 70 75 80

[0783] Gly Glu Lys Arg Leu Ser Arg Phe Val Cys Ser Cys Ala Asp Asp Cys

[0784] 85 90 95

[0785] Lys Thr His Asn Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Asp

[0786] 100 105 110

[0787] Lys Lys Ser Trp Val Glu Glu Thr Cys Glu Ser Ile Asp Thr Pro Glu

[0788] 115 120 125

[0789] Cys Pro Ala Glu Phe Glu Ser Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp

[0790] 130 135 140

[0791] Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val

[0792] 145 150 155 160

[0793] Ile Ser Lys Leu Lys Asn Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro

[0794] 165 170 175

[0795] Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly

[0796] 180 185 190

[0797] Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro

[0798] 195 200 205

[0799] Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro

[0800] 210 215 220

[0801] Leu Trp Tyr Lys Gly Gln Pro Ile Trp Val Thr Ala Asn His Gln Glu

[0802] 225 230 235 240

[0803] Val Lys Ser Gly Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asp

[0804] 245 250 255

[0805] Gly Ile Leu Pro Asp Ile Tyr Lys Val Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe

[0806] 260 265 270

[0807] Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Glu Trp Leu Gln Leu Pro Ser His

[0808] 275 280 285

[0809] Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser

[0810] 290 295 300

[0811] Gly His Ser His Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln

[0812] 305 310 315 320

[0813] Lys Val Asp Arg Leu Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Asp Leu

[0814] 325 330 335

[0815] Gly Leu Asp Lys Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met

[0816] 340 345 350

[0817] Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Val Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly

[0818] 355 360 365

[0819] Asp Val Asn Asn Val Lys Val Val Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg

[0820] 370 375 380

[0821] Pro Thr Asp Val Pro Glu Thr Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Ala Leu

[0822] 385 390 395 400

[0823] Ala Lys Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Arg Pro Tyr

[0824] 405 410 415

[0825] Leu Lys Pro Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg

[0826] 420 425 430

[0827] Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu

[0828] 435 440 445

[0829] Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp

[0830] 450 455 460

[0831] Asn Leu Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Ile Gly Tyr Gly Pro Ala

[0832] 465 470 475 480

[0833] Phe Lys His Gly Ala Glu Val Asp Ser Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr

[0834] 485 490 495

[0835] Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Ile Pro Ala Pro Asn Asn Gly

[0836] 500 505 510

[0837] Ser His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Lys Pro Ile Tyr Asn Pro

[0838] 515 520 525

[0839] Ser His Pro Lys Glu Glu Gly Phe Leu Ser Gln Cys Pro Ile Lys Ser

[0840] 530 535 540

[0841] Thr Ser Asn Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Pro Trp Ile Val Pro Ile

[0842] 545 550 555 560

[0843] Lys Asp Phe Glu Lys Gln Leu Asn Leu Thr Thr Glu Asp Val Asp Asp

[0844] 565 570 575

[0845] Ile Tyr His Met Thr Val Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Ile Leu Leu Lys

[0846] 580 585 590

[0847] Gln His Arg Val Cys Leu Leu Gln Gln Gln Gln Phe Leu Thr Gly Tyr

[0848] 595 600 605

[0849] Ser Leu Asp Leu Leu Met Pro Leu Trp Ala Ser Tyr Thr Phe Leu Ser

[0850] 610 615 620

[0851] Asn Asp Gln Phe Ser Arg Asp Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp

[0852] 625 630 635 640

[0853] Leu Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Tyr Tyr Lys Ser

[0854] 645 650 655

[0855] Asn Ser Lys Leu Ser Tyr Gly Phe Leu Thr Pro Pro Arg Leu Asn Arg

[0856] 660 665 670

[0857] Val Ser Asn His Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Ser Asn Ile Val

[0858] 675 680 685

[0859] Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp His Tyr Leu His Asp Thr

[0860] 690 695 700

[0861] Leu Leu Gln Arg Tyr Ala His Glu Arg Asn Gly Ile Asn Val Val Ser

[0862] 705 710 715 720

[0863] Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Ser Leu Glu

[0864] 725 730 735

[0865] Ile Leu Lys Gln Asn Ser Arg Val Ile Arg Ser Gln Glu Ile Leu Ile

[0866] 740 745 750

[0867] Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Gln Leu Ser Glu

[0868] 755 760 765

[0869] Thr Pro Leu Glu Cys Ser Ala Leu Glu Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Pro

[0870] 770 775 780

[0871] His Arg Pro Asp Asn Ile Glu Ser Cys Thr His Gly Lys Arg Glu Ser

[0872] 785 790 795 800

[0873] Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Thr Leu His Arg Ala Arg Val Thr Asp

[0874] 805 810 815

[0875] Val Glu Leu Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Asp Arg Gln Glu Ser

[0876] 820 825 830

[0877] Val Ser Glu Leu Leu Arg Leu Lys Thr His Leu Pro Ile Phe Ser Gln

[0878] 835 840 845

[0879] Glu Asp

[0880] 850

[0881] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치

[0882] **서열 번호 13** - ENPP51 - ALB 아미노산 서열:

[0883] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[0884] 1 5 10 15

[0885] Leu Ser Thr Thr Phe Ser Leu Gln**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys

[0886] 20 25 30

[0887] Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Ser Asn Cys Arg Cys

[0888] 35 40 45

[0889] Asp Ala Ala Cys Val Ser Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Phe Gln Glu

[0890] 50 55 60

[0891] Thr Cys Val Glu Pro Thr His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys

[0892] 65 70 75 80

[0893] Gly Glu Lys Arg Leu Ser Arg Phe Val Cys Ser Cys Ala Asp Asp Cys

[0894] 85 90 95

[0895] Lys Thr His Asn Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Asp

[0896] 100 105 110

[0897] Lys Lys Ser Trp Val Glu Glu Thr Cys Glu Ser Ile Asp Thr Pro Glu

[0898] 115 120 125

[0899] Cys Pro Ala Glu Phe Glu Ser Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp

[0900] 130 135 140

[0901] Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val

[0902] 145 150 155 160

[0903] Ile Ser Lys Leu Lys Asn Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro

[0904] 165 170 175

[0905] Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly

[0906] 180 185 190

[0907] Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro

[0908] 195 200 205

[0909] Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro

[0910] 210 215 220

[0911] Leu Trp Tyr Lys Gly Gln Pro Ile Trp Val Thr Ala Asn His Gln Glu

[0912] 225 230 235 240

[0913] Val Lys Ser Gly Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asp

[0914] 245 250 255

[0915] Gly Ile Leu Pro Asp Ile Tyr Lys Val Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe

[0916] 260 265 270

[0917] Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Glu Trp Leu Gln Leu Pro Ser His

[0918] 275 280 285

[0919] Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser

[0920] 290 295 300

[0921] Gly His Ser His Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln

[0922] 305 310 315 320

[0923] Lys Val Asp Arg Leu Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Asp Leu

[0924] 325 330 335

[0925] Gly Leu Asp Lys Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met

[0926] 340 345 350

[0927] Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Val Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly

[0928] 355 360 365

[0929] Asp Val Asn Asn Val Lys Val Val Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg

[0930] 370 375 380

[0931] Pro Thr Asp Val Pro Glu Thr Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Ala Leu

[0932] 385 390 395 400

[0933] Ala Lys Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Arg Pro Tyr

[0934] 405 410 415

[0935] Leu Lys Pro Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg

[0936] 420 425 430

[0937] Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu

[0938] 435 440 445

[0939] Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp

[0940] 450 455 460

[0941] Asn Leu Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Ile Gly Tyr Gly Pro Ala

[0942] 465 470 475 480

[0943] Phe Lys His Gly Ala Glu Val Asp Ser Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr

[0944] 485 490 495

[0945] Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Ile Pro Ala Pro Asn Asn Gly

[0946] 500 505 510

[0947] Ser His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Lys Pro Ile Tyr Asn Pro

[0948] 515 520 525

[0949] Ser His Pro Lys Glu Glu Gly Phe Leu Ser Gln Cys Pro Ile Lys Ser

[0950] 530 535 540

[0951] Thr Ser Asn Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Pro Trp Ile Val Pro Ile

[0952] 545 550 555 560

[0953] Lys Asp Phe Glu Lys Gln Leu Asn Leu Thr Thr Glu Asp Val Asp Asp

[0954] 565 570 575

[0955] Ile Tyr His Met Thr Val Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Ile Leu Leu Lys

[0956] 580 585 590

[0957] Gln His Arg Val Cys Leu Leu Gln Gln Gln Gln Phe Leu Thr Gly Tyr

[0958] 595 600 605

[0959] Ser Leu Asp Leu Leu Met Pro Leu Trp Ala Ser Tyr Thr Phe Leu Ser

[0960] 610 615 620

[0961] Asn Asp Gln Phe Ser Arg Asp Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp

[0962] 625 630 635 640

[0963] Leu Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Tyr Tyr Lys Ser

[0964] 645 650 655

[0965] Asn Ser Lys Leu Ser Tyr Gly Phe Leu Thr Pro Pro Arg Leu Asn Arg

[0966] 660 665 670

[0967] Val Ser Asn His Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Ser Asn Ile Val

[0968] 675 680 685

[0969] Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp His Tyr Leu His Asp Thr

[0970] 690 695 700

[0971] Leu Leu Gln Arg Tyr Ala His Glu Arg Asn Gly Ile Asn Val Val Ser

[0972] 705 710 715 720

[0973] Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Ser Leu Glu

[0974] 725 730 735

[0975] Ile Leu Lys Gln Asn Ser Arg Val Ile Arg Ser Gln Glu Ile Leu Ile

[0976] 740 745 750

[0977] Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Gln Leu Ser Glu

[0978] 755 760 765

[0979] Thr Pro Leu Glu Cys Ser Ala Leu Glu Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Pro

[0980] 770 775 780

[0981] His Arg Pro Asp Asn Ile Glu Ser Cys Thr His Gly Lys Arg Glu Ser

[0982] 785 790 795 800

[0983] Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Thr Leu His Arg Ala Arg Val Thr Asp

[0984] 805 810 815

[0985] Val Glu Leu Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Asp Arg Gln Glu Ser

[0986] 820 825 830

[0987] Val Ser Glu Leu Leu Arg Leu Lys Thr His Leu Pro Ile Phe Ser Gln

[0988] 835 840 845

[0989] Glu Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu**

[0990] 850 855 860

[0991] **Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg**

[0992] 865 870 875 880

[0993] **Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu**

[0994] 885 890 895

[0995] **Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln**

[0996] 900 905 910

[0997] **Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp**

[0998] 915 920 925

[0999] **Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys**

[1000] 930 935 940

[1001] **Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu**

[1002] 945 950 955 960

[1003] Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro

[1004] 965 970 975

[1005] Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

[1006] 980 985 990

[1007] Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

[1008] 995 1000 1005

[1009] Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala

[1010] 1010 1015 1020

[1011] Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

[1012] 1025 1030 1035

[1013] Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp

[1014] 1040 1045 1050

[1015] Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys

[1016] 1055 1060 1065

[1017] Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met

[1018] 1070 1075 1080

[1019] Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

[1020] 1085 1090 1095

[1021] Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

[1022] 1100 1105 1110

[1023] Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

[1024] 1115 1120 1125

[1025] Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr

[1026] 1130 1135 1140

[1027] Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

[1028] 1145 1150 1155

[1029] Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val

[1030] 1160 1165 1170

[1031] Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp

[1032] 1175 1180 1185

[1033] Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys

[1034] 1190 1195 1200

[1035] Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His

[1036] 1205 1210 1215

[1037] Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

[1038] 1220 1225 1230

[1039] Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

[1040] 1235 1240 1245

[1041] Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu

[1042] 1250 1255 1260

[1043] Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu

[1044] 1265 1270 1275

[1045] Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln

[1046] 1280 1285 1290

[1047] Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg

[1048] 1295 1300 1305

[1049] Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp

[1050] 1310 1315 1320

[1051] Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

[1052] 1325 1330 1335

[1053] Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

[1054] 1340 1345 1350

[1055] Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

[1056] 1355

[1057] Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

[1058] 1370 1375 1380

[1059] Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu

[1060] 1385 1390 1395

[1061] Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val

[1062] 1400 1405 1410

[1063] Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met

[1064] 1415 1420 1425

[1065] Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp

[1066] 1430 1435 1440

[1067] Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg

[1068] 1445 1450 1455

[1069] Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu

[1070] 1460 1465 1470

[1071] Lys

[1072] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[1073] **서열 번호 14** - ENPP5-NPP3-Fc 서열

[1074] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[1075] 1 5 10 15

[1076] Leu Ser Thr Thr Phe Ser**Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe

[1077] 20 25 30

[1078] Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys

[1079] 35 40 45

[1080] Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu

[1081] 50 55 60

[1082] Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu

[1083] 65 70 75 80

[1084] Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp

[1085] 85 90 95

[1086] Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu

[1087] 100 105 110

[1088] Glu Glu Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe

[1089] 115 120 125

[1090] Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu

[1091] 130 135 140

[1092] Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys

[1093] 145 150 155 160

[1094] Thr Cys Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys

[1095] 165 170 175

[1096] Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser

[1097] 180 185 190

[1098] His Gly Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn

[1099] 195 200 205

[1100] Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly

[1101] 210 215 220

[1102] Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr

[1103] 225 230 235 240

[1104] Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser

[1105] 245 250 255

[1106] Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser

[1107] 260 265 270

[1108] Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe

[1109] 275 280 285

[1110] Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly

[1111] 290 295 300

[1112] Pro Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala

[1113] 305 310 315 320

[1114] Phe Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys

[1115] 325 330 335

[1116] Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys

[1117] 340 345 350

[1118] Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe

[1119] 355 360 365

[1120] Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro

[1121] 370 375 380

[1122] His Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser

[1123] 385 390 395 400

[1124] Cys Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu

[1125] 405 410 415

[1126] Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His

[1127] 420 425 430

[1128] Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr

[1129] 435 440 445

[1130] Asn Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met

[1131] 450 455 460

[1132] Glu Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu

[1133] 465 470 475 480

[1134] Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[1135] 485 490 495

[1136] Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[1137] 500 505 510

[1138] His Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val

[1139] 515 520 525

[1140] Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser

[1141] 530 535 540

[1142] Leu Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln

[1143] 545 550 555 560

[1144] Val Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val

[1145] 565 570 575

[1146] Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val

[1147] 580 585 590

[1148] Asp His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys

[1149] 595 600 605

[1150] Ala Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly

[1151] 610 615 620

[1152] Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp

[1153] 625 630 635 640

[1154] Val Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala

[1155] 645 650 655

[1156] Asp Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg

[1157] 660 665 670

[1158] Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro

[1159] 675 680 685

[1160] Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu

[1161] 690 695 700

[1162] Leu Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

[1163] 705 710 715 720

[1164] Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu

[1165] 725 730 735

[1166] Ile Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr

[1167] 740 745 750

[1168] Phe Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn

[1169] 755 760 765

[1170] Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro

[1171] 770 775 780

[1172] Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val

[1173] 785 790 795 800

[1174] Glu Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu

[1175] 805 810 815

[1176] Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu

[1177] 820 825 830

[1178] Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile **Asp**

[1179] 835 840 845

[1180] **Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly**

[1181] 850 855 860

[1182] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[1183] 865 870 875 880

[1184] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[1185] 885 890 895

[1186] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[1187] 900 905 910

[1188] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[1189] 915 920 925

[1190] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[1191] 930 935 940

[1192] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[1193] 945 950 955 960

[1194] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[1195] 965 970 975

[1196] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[1197] 980 985 990

[1198] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[1199] 995 1000 1005

[1200] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

[1201] 1010 1015 1020

[1202] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

[1203] 1025 1030 1035

[1204] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

[1205] 1040 1045 1050

[1206] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

[1207] 1055 1060 1065

[1208] Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[1209] 1070

[1210]

[1211] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP33의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[1212] **서열 번호 15**- ENPP5-NPP3-알부민 서열

[1213] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[1214] 1 5 10 15

[1215] Leu Ser Thr Thr Phe Ser**Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe

[1216] 20 25 30

[1217] Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys

[1218] 35 40 45

[1219] Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu

[1220] 50 55 60

[1221] Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu

[1222] 65 70 75 80

[1223] Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp

[1224] 85 90 95

[1225] Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu

[1226] 100 105 110

[1227] Glu Glu Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe

[1228] 115 120 125

[1229] Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu

[1230] 130 135 140

[1231] Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys

[1232] 145 150 155 160

[1233] Thr Cys Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys

[1234] 165 170 175

[1235] Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser

[1236] 180 185 190

[1237] His Gly Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn

[1238] 195 200 205

[1239] Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly

[1240] 210 215 220

[1241] Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr

[1242] 225 230 235 240

[1243] Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser

[1244] 245 250 255

[1245] Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser

[1246] 260 265 270

[1247] Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe

[1248] 275 280 285

[1249] Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly

[1250] 290 295 300

[1251] Pro Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala

[1252] 305 310 315 320

[1253] Phe Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys

[1254] 325 330 335

[1255] Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys

[1256] 340 345 350

[1257] Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe

[1258] 355 360 365

[1259] Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro

[1260] 370 375 380

[1261] His Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser

[1262] 385 390 395 400

[1263] Cys Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu

[1264] 405 410 415

[1265] Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His

[1266] 420 425 430

[1267] Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr

[1268] 435 440 445

[1269] Asn Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met

[1270] 450 455 460

[1271] Glu Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu

[1272] 465 470 475 480

[1273] Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[1274] 485 490 495

[1275] Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[1276] 500 505 510

[1277] His Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val

[1278] 515 520 525

[1279] Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser

[1280] 530 535 540

[1281] Leu Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln

[1282] 545 550 555 560

[1283] Val Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val

[1284] 565 570 575

[1285] Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val

[1286] 580 585 590

[1287] Asp His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys

[1288] 595 600 605

[1289] Ala Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly

[1290] 610 615 620

[1291] Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp

[1292] 625 630 635 640

[1293] Val Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala

[1294] 645 650 655

[1295] Asp Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg

[1296] 660 665 670

[1297] Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro

[1298] 675 680 685

[1299] Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu

[1300] 690 695 700

[1301] Leu Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

[1302] 705 710 715 720

[1303] Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu

[1304] 725 730 735

[1305] Ile Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr

[1306] 740 745 750

[1307] Phe Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn

[1308] 755 760 765

[1309] Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro

[1310] 770 775 780

[1311] Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val

[1312] 785 790 795 800

[1313] Glu Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu

[1314] 805 810 815

[1315] Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu

[1316] 820 825 830

[1317] Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile **Gly**

[1318] 835 840 845

[1319] **Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Trp**

[1320] 850 855 860

[1321] **Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg**

[1322] 865 870 875 880

[1323] **Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr**

[1324] 885 890 895

[1325] Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe

[1326] 900 905 910

[1327] Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val

[1328] 915 920 925

[1329] Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala

[1330] 930 935 940

[1331] Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys

[1332] 945 950 955 960

[1333] Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys

[1334] 965 970 975

[1335] Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp

[1336] 980 985 990

[1337] Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met

[1338] 995 1000 1005

[1339] Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr

[1340] 1010 1015 1020

[1341] Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

[1342] 1025 1030 1035

[1343] Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys

[1344] 1040 1045 1050

[1345] Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp

[1346] 1055 1060 1065

[1347] Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met

[1348] 1070 1075 1080

[1349] Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala

[1350] 1085 1090 1095

[1351] Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe

[1352] 1100 1105 1110

[1353] Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys

[1354] 1115 1120 1125

[1355] Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala

[1356] 1130 1135 1140

[1357] Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

[1358] 1145 1150 1155

[1359] Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His

[1360] 1160 1165 1170

[1361] Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro

[1362] 1175 1180 1185

[1363] Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn

[1364] 1190 1195 1200

[1365] Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu

[1366] 1205 1210 1215

[1367] Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg

[1368] 1220 1225 1230

[1369] Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu

[1370] 1235 1240 1245

[1371] Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

[1372] 1250 1255 1260

[1373] Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp

[1374] 1265 1270 1275

[1375] Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

[1376] 1280 1285 1290

[1377] Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu

[1378] 1295 1300 1305

[1379] Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys

[1380] 1310 1315 1320

[1381] Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu

[1382] 1325 1330 1335

[1383] Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro

[1384] 1340 1345 1350

[1385] Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu

[1386] 1355 1360 1365

[1387] Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val

[1388] 1370 1375 1380

[1389] Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile

[1390] 1385 1390 1395

[1391] Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

[1392] 1400 1405 1410

[1393] Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln

[1394] 1415 1420 1425

[1395] Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys

[1396] 1430 1435 1440

[1397] **Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro**

[1398] 1445 1450 1455

[1399] **Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala**

[1400] 1460 1465

[1401] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[1402] **서열 번호 16** - ENPP5 단백질 유출 신호 서열

[1403] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[1404] 1 5 10 15

[1405] Leu Ser Thr Thr Phe Ser Xaa

[1406] 20

[1407] **서열 번호 17** - ENPP51-Fc

[1408] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[1409] 1 5 10 15

[1410] Leu Ser Thr Thr Phe Ser**Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val

[1411] 20 25 30

[1412] Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg

[1413] 35 40 45

[1414] Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln

[1415] 50 55 60

[1416] Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg

[1417] 65 70 75 80

[1418] Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp

[1419] 85 90 95

[1420] Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln

[1421] 100 105 110

[1422] Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro

[1423] 115 120 125

[1424] Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu

[1425] 130 135 140

[1426] Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro

[1427] 145 150 155 160

[1428] Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg

[1429] 165 170 175

[1430] Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr

[1431] 180 185 190

[1432] Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp

[1433] 195 200 205

[1434] Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn

[1435] 210 215 220

[1436] Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln

[1437] 225 230 235 240

[1438] Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile

[1439] 245 250 255

[1440] Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro

[1441] 260 265 270

[1442] Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys

[1443] 275 280 285

[1444] Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser

[1445] 290 295 300

[1446] Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu

[1447] 305 310 315 320

[1448] Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu

[1449] 325 330 335

[1450] Leu Asn Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly

[1451] 340 345 350

[1452] Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu

[1453] 355 360 365

[1454] Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu

[1455] 370 375 380

[1456] Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly

[1457] 385 390 395 400

[1458] Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro

[1459] 405 410 415

[1460] Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp

[1461] 420 425 430

[1462] Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala

[1463] 435 440 445

[1464] Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser

[1465] 450 455 460

[1466] Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro

[1467] 465 470 475 480

[1468] Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val

[1469] 485 490 495

[1470] Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn

[1471] 500 505 510

[1472] Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr

[1473] 515 520 525

[1474] Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr

[1475] 530 535 540

[1476] Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu

[1477] 545 550 555 560

[1478] Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu

[1479] 565 570 575

[1480] Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu

[1481] 580 585 590

[1482] Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser

[1483] 595 600 605

[1484] Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val

[1485] 610 615 620

[1486] Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr

[1487] 625 630 635 640

[1488] Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr

[1489] 645 650 655

[1490] Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu

[1491] 660 665 670

[1492] Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn

[1493] 675 680 685

[1494] Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His

[1495] 690 695 700

[1496] Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val

[1497] 705 710 715 720

[1498] Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser

[1499] 725 730 735

[1500] Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile

[1501] 740 745 750

[1502] Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr

[1503] 755 760 765

[1504] Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile

[1505] 770 775 780

[1506] Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His

[1507] 785 790 795 800

[1508] Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile

[1509] 805 810 815

[1510] Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys

[1511] 820 825 830

[1512] Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe

[1513] 835 840 845

[1514] Ser Gln Glu Asp **Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro**

[1515] 850 855 860

[1516] **Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys**

[1517] 865 870 875 880

[1518] **Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val**

[1519] 885 890 895

[1520] **Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp**

[1521] 900 905 910

[1522] **Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr**

[1523] 915 920 925

[1524] **Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp**

[1525] 930 935 940

[1526] **Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu**

[1527] 945 950 955 960

[1528] **Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg**

[1529] 965 970 975

[1530] **Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys**

[1531] 980 985 990

[1532] **Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp**

[1533] 995 1000 1005

[1534] **Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr**

[1535] 1010 1015 1020

[1536] **Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu**

[1537] 1025 1030 1035

[1538] **Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn**

[1539] 1040 1045 1050

[1540] **Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr**

[1541] 1055 1060 1065

[1542] **Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**

[1543] 1070 1075

[1544] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[1545] **서열 번호 18** - ENPP71-Fc 아미노산 서열

[1546] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[1547] 1 5 10 15

[1548] Ala Pro Gly Ala Gly Ala**Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val

[1549] 20 25 30

[1550] Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg

[1551] 35 40 45

[1552] Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln

[1553] 50 55 60

[1554] Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg

[1555] 65 70 75 80

[1556] Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp

[1557] 85 90 95

[1558] Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln

[1559] 100 105 110

[1560] Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro

[1561] 115 120 125

[1562] Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu

[1563] 130 135 140

[1564] Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro

[1565] 145 150 155 160

[1566] Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg

[1567] 165 170 175

[1568] Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr

[1569] 180 185 190

[1570] Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp

[1571] 195 200 205

[1572] Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn

[1573] 210 215 220

[1574] Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln
[1575] 225 230 235 240
[1576] Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile
[1577] 245 250 255
[1578] Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro
[1579] 260 265 270
[1580] Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys
[1581] 275 280 285
[1582] Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser
[1583] 290 295 300
[1584] Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu
[1585] 305 310 315 320
[1586] Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu
[1587] 325 330 335
[1588] Leu Asn Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly
[1589] 340 345 350
[1590] Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu
[1591] 355 360 365
[1592] Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu
[1593] 370 375 380
[1594] Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly
[1595] 385 390 395 400
[1596] Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro
[1597] 405 410 415
[1598] Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp
[1599] 420 425 430
[1600] Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala
[1601] 435 440 445
[1602] Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser
[1603] 450 455 460
[1604] Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro
[1605] 465 470 475 480
[1606] Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val
[1607] 485 490 495
[1608] Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn
[1609] 500 505 510

[1610] Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr
[1611] 515 520 525
[1612] Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr
[1613] 530 535 540
[1614] Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu
[1615] 545 550 555 560
[1616] Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu
[1617] 565 570 575
[1618] Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu
[1619] 580 585 590
[1620] Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser
[1621] 595 600 605
[1622] Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val
[1623] 610 615 620
[1624] Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr
[1625] 625 630 635 640
[1626] Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr
[1627] 645 650 655
[1628] Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu
[1629] 660 665 670
[1630] Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn
[1631] 675 680 685
[1632] Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His
[1633] 690 695 700
[1634] Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val
[1635] 705 710 715 720
[1636] Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser
[1637] 725 730 735
[1638] Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile
[1639] 740 745 750
[1640] Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr
[1641] 755 760 765
[1642] Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile
[1643] 770 775 780
[1644] Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His
[1645] 785 790 795 800

[1646] Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile

[1647] 805 810 815

[1648] Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys

[1649] 820 825 830

[1650] Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe

[1651] 835 840 845

[1652] Ser Gln Glu Asp Leu Ile Asn **Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys**

[1653] 850 855 860

[1654] **Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro**

[1655] 865 870 875 880

[1656] **Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys**

[1657] 885 890 895

[1658] **Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp**

[1659] 900 905 910

[1660] **Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu**

[1661] 915 920 925

[1662] **Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu**

[1663] 930 935 940

[1664] **His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn**

[1665] 945 950 955 960

[1666] **Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly**

[1667] 965 970 975

[1668] **Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu**

[1669] 980 985 990

[1670] **Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr**

[1671] 995 1000 1005

[1672] **Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu**

[1673] 1010 1015 1020

[1674] **Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser**

[1675] 1025 1030 1035

[1676] **Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln**

[1677] 1040 1045 1050

[1678] **Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His**

[1679] 1055 1060 1065

[1680] **Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**

[1681] 1070 1075 1080

[1682] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[1683] **서열 번호 19** - ENPP71 (NPP1 N-말단 GLK 결여) 아미노산 서열:

[1684] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[1685] 1 5 10 15

[1686] Ala Pro Gly Ala Gly Ala**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys

[1687] 20 25 30

[1688] Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala

[1689] 35 40 45

[1690] Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys

[1691] 50 55 60

[1692] Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu

[1693] 65 70 75 80

[1694] Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp

[1695] 85 90 95

[1696] Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys

[1697] 100 105 110

[1698] Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro

[1699] 115 120 125

[1700] Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe

[1701] 130 135 140

[1702] Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser

[1703] 145 150 155 160

[1704] Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr

[1705] 165 170 175

[1706] Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr

[1707] 180 185 190

[1708] Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met

[1709] 195 200 205

[1710] Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp

[1711] 210 215 220

[1712] Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys

[1713] 225 230 235 240

[1714] Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile

[1715] 245 250 255

[1716] Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu

[1717] 260 265 270

[1718] Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg

[1719] 275 280 285

[1720] Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His

[1721] 290 295 300

[1722] Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val

[1723] 305 310 315 320

[1724] Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu

[1725] 325 330 335

[1726] His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln

[1727] 340 345 350

[1728] Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val

[1729] 355 360 365

[1730] Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser

[1731] 370 375 380

[1732] Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg

[1733] 385 390 395 400

[1734] Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys

[1735] 405 410 415

[1736] His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu

[1737] 420 425 430

[1738] Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro

[1739] 435 440 445

[1740] Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val

[1741] 450 455 460

[1742] Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys

[1743] 465 470 475 480

[1744] His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu

[1745] 485 490 495

[1746] Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

[1747] 500 505 510

[1748] Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His

[1749] 515 520 525

[1750] Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro

[1751] 530 535 540

[1752] Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu

[1753] 545 550 555 560

[1754] Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile

[1755] 565 570 575

[1756] Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu

[1757] 580 585 590

[1758] Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser

[1759] 595 600 605

[1760] Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn

[1761] 610 615 620

[1762] Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe

[1763] 625 630 635 640

[1764] Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn

[1765] 645 650 655

[1766] Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn

[1767] 660 665 670

[1768] Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro

[1769] 675 680 685

[1770] Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu

[1771] 690 695 700

[1772] Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

[1773] 705 710 715 720

[1774] Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn

[1775] 725 730 735

[1776] Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro

[1777] 740 745 750

[1778] Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr

[1779] 755 760 765

[1780] Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His

[1781] 770 775 780

[1782] Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser

[1783] 785 790 795 800

[1784] Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val

[1785] 805 810 815

[1786] Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val

[1787] 820 825 830

[1788] Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

[1789] 835 840 845

[1790] Asp

[1791] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치

[1792] **서열 번호 20** -ENPP71 (NPP1 N-말단 GLK 결여) - Fc 아미노산 서열:

[1793] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[1794] 1 5 10 15

[1795] Ala Pro Gly Ala Gly Ala**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys

[1796] 20 25 30

[1797] Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala

[1798] 35 40 45

[1799] Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys

[1800] 50 55 60

[1801] Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu

[1802] 65 70 75 80

[1803] Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp

[1804] 85 90 95

[1805] Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys

[1806] 100 105 110

[1807] Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro

[1808] 115 120 125

[1809] Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe

[1810] 130 135 140

[1811] Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser

[1812] 145 150 155 160

[1813] Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr

[1814] 165 170 175

[1815] Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr

[1816] 180 185 190

[1817] Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met

[1818] 195 200 205

[1819] Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp

[1820] 210 215 220

[1821] Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys

[1822] 225 230 235 240

[1823] Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile

[1824] 245 250 255

[1825] Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu
[1826] 260 265 270
[1827] Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg
[1828] 275 280 285
[1829] Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His
[1830] 290 295 300
[1831] Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val
[1832] 305 310 315 320
[1833] Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu
[1834] 325 330 335
[1835] His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln
[1836] 340 345 350
[1837] Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val
[1838] 355 360 365
[1839] Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser
[1840] 370 375 380
[1841] Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg
[1842] 385 390 395 400
[1843] Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys
[1844] 405 410 415
[1845] His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu
[1846] 420 425 430
[1847] Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro
[1848] 435 440 445
[1849] Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val
[1850] 450 455 460
[1851] Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys
[1852] 465 470 475 480
[1853] His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu
[1854] 485 490 495
[1855] Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His
[1856] 500 505 510
[1857] Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His
[1858] 515 520 525
[1859] Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro
[1860] 530 535 540

[1861] Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu

[1862] 545 550 555 560

[1863] Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile

[1864] 565 570 575

[1865] Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu

[1866] 580 585 590

[1867] Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser

[1868] 595 600 605

[1869] Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn

[1870] 610 615 620

[1871] Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe

[1872] 625 630 635 640

[1873] Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn

[1874] 645 650 655

[1875] Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn

[1876] 660 665 670

[1877] Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro

[1878] 675 680 685

[1879] Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu

[1880] 690 695 700

[1881] Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

[1882] 705 710 715 720

[1883] Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn

[1884] 725 730 735

[1885] Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro

[1886] 740 745 750

[1887] Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr

[1888] 755 760 765

[1889] Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His

[1890] 770 775 780

[1891] Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser

[1892] 785 790 795 800

[1893] Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val

[1894] 805 810 815

[1895] Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val

[1896] 820 825 830

[1897] Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

[1898] 835 840 845

[1899] Asp Leu Ile Asn Asp **Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro**

[1900] 850 855 860

[1901] **Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys**

[1902] 865 870 875 880

[1903] **Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val**

[1904] 885 890 895

[1905] **Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp**

[1906] 900 905 910

[1907] **Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr**

[1908] 915 920 925

[1909] **Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp**

[1910] 930 935 940

[1911] **Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu**

[1912] 945 950 955 960

[1913] **Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg**

[1914] 965 970 975

[1915] **Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys**

[1916] 980 985 990

[1917] **Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp**

[1918] 995 1000 1005

[1919] **Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr**

[1920] 1010 1015 1020

[1921] **Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu**

[1922] 1025 1030 1035

[1923] **Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn**

[1924] 1040 1045 1050

[1925] **Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr**

[1926] 1055 1060 1065

[1927] **Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**

[1928] 1070 1075

[1929] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[1930] **서열 번호 21** - ENPP71(NPP1 N-말단 GLK 결여) - ALB 아미노산 서열

[1931] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[1932] 1 5 10 15

[1933] Ala Pro Gly Ala Gly Ala**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys

[1934] 20 25 30

[1935] Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala

[1936] 35 40 45

[1937] Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys

[1938] 50 55 60

[1939] Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu

[1940] 65 70 75 80

[1941] Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp

[1942] 85 90 95

[1943] Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys

[1944] 100 105 110

[1945] Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro

[1946] 115 120 125

[1947] Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe

[1948] 130 135 140

[1949] Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser

[1950] 145 150 155 160

[1951] Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr

[1952] 165 170 175

[1953] Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr

[1954] 180 185 190

[1955] Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met

[1956] 195 200 205

[1957] Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp

[1958] 210 215 220

[1959] Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys

[1960] 225 230 235 240

[1961] Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile

[1962] 245 250 255

[1963] Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu

[1964] 260 265 270

[1965] Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg

[1966] 275 280 285

[1967] Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His

[1968] 290 295 300

[1969] Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val

[1970] 305 310 315 320

[1971] Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu

[1972] 325 330 335

[1973] His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln

[1974] 340 345 350

[1975] Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val

[1976] 355 360 365

[1977] Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser

[1978] 370 375 380

[1979] Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg

[1980] 385 390 395 400

[1981] Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys

[1982] 405 410 415

[1983] His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu

[1984] 420 425 430

[1985] Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro

[1986] 435 440 445

[1987] Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val

[1988] 450 455 460

[1989] Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys

[1990] 465 470 475 480

[1991] His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu

[1992] 485 490 495

[1993] Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

[1994] 500 505 510

[1995] Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His

[1996] 515 520 525

[1997] Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro

[1998] 530 535 540

[1999] Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu

[2000] 545 550 555 560

[2001] Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile

[2002] 565 570 575

[2003] Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu

[2004] 580 585 590

[2005] Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser

[2006] 595 600 605

[2007] Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn

[2008] 610 615 620

[2009] Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe

[2010] 625 630 635 640

[2011] Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn

[2012] 645 650 655

[2013] Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn

[2014] 660 665 670

[2015] Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro

[2016] 675 680 685

[2017] Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu

[2018] 690 695 700

[2019] Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

[2020] 705 710 715 720

[2021] Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn

[2022] 725 730 735

[2023] Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro

[2024] 740 745 750

[2025] Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr

[2026] 755 760 765

[2027] Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His

[2028] 770 775 780

[2029] Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser

[2030] 785 790 795 800

[2031] Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val

[2032] 805 810 815

[2033] Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val

[2034] 820 825 830

[2035] Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

[2036] 835 840 845

[2037] Asp Arg Ser Gly Ser Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu**

[2038] 850 855 860

[2039] **Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg**

[2040] 865 870 875 880

[2041] Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

[2042] 885 890 895

[2043] Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

[2044] 900 905 910

[2045] Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

[2046] 915 920 925

[2047] Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

[2048] 930 935 940

[2049] Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

[2050] 945 950 955 960

[2051] Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro

[2052] 965 970 975

[2053] Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

[2054] 980 985 990

[2055] Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

[2056] 995 1000 1005

[2057] Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala

[2058] 1010 1015 1020

[2059] Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

[2060] 1025 1030 1035

[2061] Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp

[2062] 1040 1045 1050

[2063] Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys

[2064] 1055 1060 1065

[2065] Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met

[2066] 1070 1075 1080

[2067] Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

[2068] 1085 1090 1095

[2069] Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

[2070] 1100 1105 1110

[2071] Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

[2072] 1115 1120 1125

[2073] Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr

[2074] 1130 1135 1140

[2075] Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

[2076] 1145 1150 1155

[2077] Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val

[2078] 1160 1165 1170

[2079] Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp

[2080] 1175 1180 1185

[2081] Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys

[2082] 1190 1195 1200

[2083] Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His

[2084] 1205 1210 1215

[2085] Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

[2086] 1220 1225 1230

[2087] Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

[2088] 1235 1240 1245

[2089] Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu

[2090] 1250 1255 1260

[2091] Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu

[2092] 1265 1270 1275

[2093] Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln

[2094] 1280 1285 1290

[2095] Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg

[2096] 1295 1300 1305

[2097] Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp

[2098] 1310 1315 1320

[2099] Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

[2100] 1325 1330 1335

[2101] Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

[2102] 1340 1345 1350

[2103] Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

[2104] 1355 1360 1365

[2105] Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

[2106] 1370 1375 1380

[2107] Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu

[2108] 1385 1390 1395

[2109] Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val

[2110] 1400 1405 1410

[2111] Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met

[2112] 1415 1420 1425

[2113] **Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp**

[2114] 1430 1435 1440

[2115] **Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg**

[2116] 1445 1450 1455

[2117] **Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu**

[2118] 1460 1465 1470

[2119] **Lys**

[2120] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[2121] **서열 번호 22** - ENPP7-NPP3-Fc 서열:

[2122] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[2123] 1 5 10 15

[2124] Ala Pro Gly Ala**Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

[2125] 20 25 30

[2126] Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

[2127] 35 40 45

[2128] Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

[2129] 50 55 60

[2130] Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala

[2131] 65 70 75 80

[2132] Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys

[2133] 85 90 95

[2134] Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu

[2135] 100 105 110

[2136] Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu

[2137] 115 120 125

[2138] Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu

[2139] 130 135 140

[2140] Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys

[2141] 145 150 155 160

[2142] Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe

[2143] 165 170 175

[2144] Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly

[2145] 180 185 190

[2146] Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser

[2147] 195 200 205

[2148] Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro

[2149] 210 215 220

[2150] Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe

[2151] 225 230 235 240

[2152] Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr

[2153] 245 250 255

[2154] Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu

[2155] 260 265 270

[2156] Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr

[2157] 275 280 285

[2158] Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val

[2159] 290 295 300

[2160] Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly

[2161] 305 310 315 320

[2162] Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn

[2163] 325 330 335

[2164] Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys

[2165] 340 345 350

[2166] Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met

[2167] 355 360 365

[2168] Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp

[2169] 370 375 380

[2170] Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg

[2171] 385 390 395 400

[2172] Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys

[2173] 405 410 415

[2174] Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe

[2175] 420 425 430

[2176] Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys

[2177] 435 440 445

[2178] Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala

[2179] 450 455 460

[2180] Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu

[2181] 465 470 475 480

[2182] Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg

[2183] 485 490 495

[2184] Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu

[2185] 500 505 510

[2186] Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys

[2187] 515 520 525

[2188] Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp

[2189] 530 535 540

[2190] Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn

[2191] 545 550 555 560

[2192] Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val

[2193] 565 570 575

[2194] Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His

[2195] 580 585 590

[2196] Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met

[2197] 595 600 605

[2198] Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr

[2199] 610 615 620

[2200] Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg

[2201] 625 630 635 640

[2202] Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys

[2203] 645 650 655

[2204] Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser

[2205] 660 665 670

[2206] Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr

[2207] 675 680 685

[2208] Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile

[2209] 690 695 700

[2210] Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

[2211] 705 710 715 720

[2212] Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

[2213] 725 730 735

[2214] Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

[2215] 740 745 750

[2216] Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

[2217] 755 760 765

[2218] Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

[2219] 770 775 780

[2220] Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

[2221] 785 790 795 800

[2222] Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

[2223] 805 810 815

[2224] Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

[2225] 820 825 830

[2226] Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr

[2227] 835 840 845

[2228] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

[2229] 850 855 860

[2230] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

[2231] 865 870 875 880

[2232] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

[2233] 885 890 895

[2234] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

[2235] 900 905 910

[2236] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

[2237] 915 920 925

[2238] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

[2239] 930 935 940

[2240] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

[2241] 945 950 955 960

[2242] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

[2243] 965 970 975

[2244] Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

[2245] 980 985 990

[2246] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

[2247] 995 1000 1005

[2248] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

[2249] 1010 1015 1020

[2250] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[2251] 1025 1030 1035

[2252] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[2253] 1040 1045 1050

[2254] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

[2255] 1055 1060 1065

[2256] Ser Pro Gly Lys

[2257] 1070

[2258] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[2259] **서열 번호 23** - ENPP71-알부민

[2260] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[2261] 1 5 10 15

[2262] Ala Pro Gly Ala Gly Leu Lys**Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser

[2263] 20 25 30

[2264] Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp

[2265] 35 40 45

[2266] Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr

[2267] 50 55 60

[2268] Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly

[2269] 65 70 75 80

[2270] Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys

[2271] 85 90 95

[2272] Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu

[2273] 100 105 110

[2274] Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys

[2275] 115 120 125

[2276] Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly

[2277] 130 135 140

[2278] Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile

[2279] 145 150 155 160

[2280] Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val

[2281] 165 170 175

[2282] Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu

[2283] 180 185 190

[2284] Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys

[2285] 195 200 205

[2286] Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu

[2287] 210 215 220

[2288] Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu

[2289] 225 230 235 240

[2290] Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly
[2291] 245 250 255
[2292] Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu
[2293] 260 265 270
[2294] Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu
[2295] 275 280 285
[2296] Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly
[2297] 290 295 300
[2298] His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg
[2299] 305 310 315 320
[2300] Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn
[2301] 325 330 335
[2302] Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu
[2303] 340 345 350
[2304] Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp
[2305] 355 360 365
[2306] Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro
[2307] 370 375 380
[2308] Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala
[2309] 385 390 395 400
[2310] Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu
[2311] 405 410 415
[2312] Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile
[2313] 420 425 430
[2314] Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn
[2315] 435 440 445
[2316] Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn
[2317] 450 455 460
[2318] Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe
[2319] 465 470 475 480
[2320] Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn
[2321] 485 490 495
[2322] Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr
[2323] 500 505 510
[2324] His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys
[2325] 515 520 525

[2326] His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn
[2327] 530 535 540
[2328] Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile
[2329] 545 550 555 560
[2330] Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile
[2331] 565 570 575
[2332] Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys
[2333] 580 585 590
[2334] Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr
[2335] 595 600 605
[2336] Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg
[2337] 610 615 620
[2338] Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp
[2339] 625 630 635 640
[2340] Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn
[2341] 645 650 655
[2342] Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys
[2343] 660 665 670
[2344] Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val
[2345] 675 680 685
[2346] Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr
[2347] 690 695 700
[2348] Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser
[2349] 705 710 715 720
[2350] Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu
[2351] 725 730 735
[2352] Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile
[2353] 740 745 750
[2354] Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln
[2355] 755 760 765
[2356] Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro
[2357] 770 775 780
[2358] His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser
[2359] 785 790 795 800
[2360] Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp
[2361] 805 810 815

[2362] Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro

[2363] 820 825 830

[2364] Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln

[2365] 835 840 845

[2366] Glu Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser **Met** Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu

[2367] 850 855 860

[2368] **Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg**

[2369] 865 870 875 880

[2370] **Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu**

[2371] 885 890 895

[2372] **Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln**

[2373] 900 905 910

[2374] **Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp**

[2375] 915 920 925

[2376] **Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys**

[2377] 930 935 940

[2378] **Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu**

[2379] 945 950 955 960

[2380] **Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro**

[2381] 965 970 975

[2382] **Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu**

[2383] 980 985 990

[2384] **Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys**

[2385] 995 1000 1005

[2386] **Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala**

[2387] 1010 1015 1020

[2388] **Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala**

[2389] 1025 1030 1035

[2390] **Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp**

[2391] 1040 1045 1050

[2392] **Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys**

[2393] 1055 1060 1065

[2394] **Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met**

[2395] 1070 1075 1080

[2396] **Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg**

[2397] 1085 1090 1095

[2398] Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

[2399] 1100 1105 1110

[2400] Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

[2401] 1115 1120 1125

[2402] Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr

[2403] 1130 1135 1140

[2404] Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

[2405] 1145 1150 1155

[2406] Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val

[2407] 1160 1165 1170

[2408] Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp

[2409] 1175 1180 1185

[2410] Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys

[2411] 1190 1195 1200

[2412] Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His

[2413] 1205 1210 1215

[2414] Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

[2415] 1220 1225 1230

[2416] Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

[2417] 1235 1240 1245

[2418] Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu

[2419] 1250 1255 1260

[2420] Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu

[2421] 1265 1270 1275

[2422] Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln

[2423] 1280 1285 1290

[2424] Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg

[2425] 1295 1300 1305

[2426] Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp

[2427] 1310 1315 1320

[2428] Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

[2429] 1325 1330 1335

[2430] Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

[2431] 1340 1345 1350

[2432] Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

[2433] 1355 1360 1365

[2434] **Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys**

[2435] 1370 1375 1380

[2436] **Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu**

[2437] 1385 1390 1395

[2438] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[2439] **서열 번호 24** - ENPP7-NPP3-알부민

[2440] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[2441] 1 5 10 15

[2442] Ala Pro Gly Ala**Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

[2443] 20 25 30

[2444] Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

[2445] 35 40 45

[2446] Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

[2447] 50 55 60

[2448] Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala

[2449] 65 70 75 80

[2450] Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys

[2451] 85 90 95

[2452] Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu

[2453] 100 105 110

[2454] Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu

[2455] 115 120 125

[2456] Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu

[2457] 130 135 140

[2458] Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys

[2459] 145 150 155 160

[2460] Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe

[2461] 165 170 175

[2462] Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly

[2463] 180 185 190

[2464] Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser

[2465] 195 200 205

[2466] Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro

[2467] 210 215 220

[2468] Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe

[2469] 225 230 235 240

[2470] Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr

[2471] 245 250 255

[2472] Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu

[2473] 260 265 270

[2474] Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr

[2475] 275 280 285

[2476] Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val

[2477] 290 295 300

[2478] Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly

[2479] 305 310 315 320

[2480] Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn

[2481] 325 330 335

[2482] Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys

[2483] 340 345 350

[2484] Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met

[2485] 355 360 365

[2486] Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp

[2487] 370 375 380

[2488] Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg

[2489] 385 390 395 400

[2490] Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys

[2491] 405 410 415

[2492] Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe

[2493] 420 425 430

[2494] Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys

[2495] 435 440 445

[2496] Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala

[2497] 450 455 460

[2498] Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu

[2499] 465 470 475 480

[2500] Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg

[2501] 485 490 495

[2502] Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu

[2503] 500 505 510

[2504] Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys

[2505] 515 520 525

[2506] Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp

[2507] 530 535 540

[2508] Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn

[2509] 545 550 555 560

[2510] Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val

[2511] 565 570 575

[2512] Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His

[2513] 580 585 590

[2514] Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met

[2515] 595 600 605

[2516] Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr

[2517] 610 615 620

[2518] Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg

[2519] 625 630 635 640

[2520] Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys

[2521] 645 650 655

[2522] Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser

[2523] 660 665 670

[2524] Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr

[2525] 675 680 685

[2526] Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile

[2527] 690 695 700

[2528] Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

[2529] 705 710 715 720

[2530] Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

[2531] 725 730 735

[2532] Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

[2533] 740 745 750

[2534] Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

[2535] 755 760 765

[2536] Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

[2537] 770 775 780

[2538] Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

[2539] 785 790 795 800

[2540] Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

[2541] 805 810 815

[2542] Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

[2543] 820 825 830

[2544] Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Gly Gly Gly

[2545] 835 840 845

[2546] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr**

[2547] 850 855 860

[2548] **Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val**

[2549] 865 870 875 880

[2550] **Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp**

[2551] 885 890 895

[2552] **Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln**

[2553] 900 905 910

[2554] **Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu**

[2555] 915 920 925

[2556] **Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn**

[2557] 930 935 940

[2558] **Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile**

[2559] 945 950 955 960

[2560] **Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys**

[2561] 965 970 975

[2562] Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

[2563] 980 985 990

[2564] **Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr**

[2565] 995 1000 1005

[2566] **Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His**

[2567] 1010 1015 1020

[2568] **Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu**

[2569] 1025 1030 1035

[2570] **Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala**

[2571] 1040 1045 1050

[2572] **Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val**

[2573] 1055 1060 1065

[2574] **Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys**

[2575] 1070 1075 1080

[2576] **Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala**

[2577] 1085 1090 1095

[2578] Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu

[2579] 1100 1105 1110

[2580] Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

[2581] 1115 1120 1125

[2582] Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu

[2583] 1130 1135 1140

[2584] Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu

[2585] 1145 1150 1155

[2586] Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu

[2587] 1160 1165 1170

[2588] Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

[2589] 1175 1180 1185

[2590] Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

[2591] 1190 1195 1200

[2592] Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser

[2593] 1205 1210 1215

[2594] Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala

[2595] 1220 1225 1230

[2596] Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn

[2597] 1235 1240 1245

[2598] Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu

[2599] 1250 1255 1260

[2600] Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr

[2601] 1265 1270 1275

[2602] Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

[2603] 1280 1285 1290

[2604] Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

[2605] 1295 1300 1305

[2606] Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

[2607] 1310 1315 1320

[2608] Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala

[2609] 1325 1330 1335

[2610] Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

[2611] 1340 1345 1350

[2612] Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg

[2613] 1355 1360 1365

[2614] **Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys**

[2615] 1370 1375 1380

[2616] **Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr**

[2617] 1385 1390 1395

[2618] **Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala**

[2619] 1400 1405 1410

[2620] **Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys**

[2621] 1415 1420 1425

[2622] **Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys**

[2623] 1430 1435 1440

[2624] **Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu**

[2625] 1445 1450 1455

[2626] **Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala**

[2627] 1460 1465

[2628] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[2629] **서열 번호 25** - ENPP7-ENPP3-알부민

[2630] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[2631] 1 5 10 15

[2632] Ala Pro Gly Ala**Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

[2633] 20 25 30

[2634] Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

[2635] 35 40 45

[2636] Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

[2637] 50 55 60

[2638] Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala

[2639] 65 70 75 80

[2640] Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys

[2641] 85 90 95

[2642] Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu

[2643] 100 105 110

[2644] Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu

[2645] 115 120 125

[2646] Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu

[2647] 130 135 140

[2648] Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys
[2649] 145 150 155 160
[2650] Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe
[2651] 165 170 175
[2652] Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly
[2653] 180 185 190
[2654] Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser
[2655] 195 200 205
[2656] Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro
[2657] 210 215 220
[2658] Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe
[2659] 225 230 235 240
[2660] Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr
[2661] 245 250 255
[2662] Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu
[2663] 260 265 270
[2664] Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr
[2665] 275 280 285
[2666] Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val
[2667] 290 295 300
[2668] Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly
[2669] 305 310 315 320
[2670] Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn
[2671] 325 330 335
[2672] Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys
[2673] 340 345 350
[2674] Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met
[2675] 355 360 365
[2676] Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp
[2677] 370 375 380
[2678] Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg
[2679] 385 390 395 400
[2680] Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys
[2681] 405 410 415
[2682] Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe
[2683] 420 425 430

[2684] Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys

[2685] 435 440 445

[2686] Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala

[2687] 450 455 460

[2688] Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu

[2689] 465 470 475 480

[2690] Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg

[2691] 485 490 495

[2692] Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu

[2693] 500 505 510

[2694] Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys

[2695] 515 520 525

[2696] Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp

[2697] 530 535 540

[2698] Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn

[2699] 545 550 555 560

[2700] Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val

[2701] 565 570 575

[2702] Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His

[2703] 580 585 590

[2704] Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met

[2705] 595 600 605

[2706] Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr

[2707] 610 615 620

[2708] Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg

[2709] 625 630 635 640

[2710] Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys

[2711] 645 650 655

[2712] Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser

[2713] 660 665 670

[2714] Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr

[2715] 675 680 685

[2716] Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile

[2717] 690 695 700

[2718] Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

[2719] 705 710 715 720

[2720] Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

[2721] 725 730 735

[2722] Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

[2723] 740 745 750

[2724] Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

[2725] 755 760 765

[2726] Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

[2727] 770 775 780

[2728] Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

[2729] 785 790 795 800

[2730] Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

[2731] 805 810 815

[2732] Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

[2733] 820 825 830

[2734] Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr

[2735] 835 840 845

[2736] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

[2737] 850 855 860

[2738] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

[2739] 865 870 875 880

[2740] Thr Pro Glu Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[2741] 885 890 895

[2742] Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser**

[2743] 900 905 910

[2744] **Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser**

[2745] 915 920 925

[2746] **Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly**

[2747] 930 935 940

[2748] **Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp**

[2749] 945 950 955 960

[2750] **Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys**

[2751] 965 970 975

[2752] **Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu**

[2753] 980 985 990

[2754] **Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly**

[2755] 995 1000 1005

[2756] Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu

[2757] 1010 1015 1020

[2758] Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe

[2759] 1025 1030 1035

[2760] Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn

[2761] 1040 1045 1050

[2762] Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg

[2763] 1055 1060 1065

[2764] His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln

[2765] 1070 1075 1080

[2766] Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu

[2767] 1085 1090 1095

[2768] Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu

[2769] 1100 1105 1110

[2770] Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys

[2771] 1115 1120 1125

[2772] Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser

[2773] 1130 1135 1140

[2774] Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala

[2775] 1145 1150 1155

[2776] Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu

[2777] 1160 1165 1170

[2778] Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys

[2779] 1175 1180 1185

[2780] Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp

[2781] 1190 1195 1200

[2782] Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His

[2783] 1205 1210 1215

[2784] Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val

[2785] 1220 1225 1230

[2786] Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val

[2787] 1235 1240 1245

[2788] Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp

[2789] 1250 1255 1260

[2790] Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala

[2791] 1265 1270 1275

[2792] Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr

[2793] 1280 1285 1290

[2794] Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

[2795] 1295 1300 1305

[2796] Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu

[2797] 1310 1315 1320

[2798] Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala

[2799] 1325 1330 1335

[2800] Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu

[2801] 1340 1345 1350

[2802] Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg

[2803] 1355 1360 1365

[2804] Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val

[2805] 1370 1375 1380

[2806] Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys

[2807] 1385 1390 1395

[2808] Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala

[2809] 1400 1405 1410

[2810] Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu

[2811] 1415 1420 1425

[2812] Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu

[2813] 1430 1435 1440

[2814] Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His

[2815] 1445 1450 1455

[2816] Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp

[2817] 1460 1465 1470

[2818] Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp

[2819] 1475 1480 1485

[2820] Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys

[2821] 1490 1495 1500

[2822] Asp Ala Leu Ala

[2823] 1505

[2824] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[2825] **서열 번호 26** - ENPP71 아미노산 서열

[2826] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[2827] 1 5 10 15

[2828] Ala Pro Gly Ala Gly Ala**Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val

[2829] 20 25 30

[2830] Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg

[2831] 35 40 45

[2832] Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln

[2833] 50 55 60

[2834] Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg

[2835] 65 70 75 80

[2836] Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp

[2837] 85 90 95

[2838] Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln

[2839] 100 105 110

[2840] Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro

[2841] 115 120 125

[2842] Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu

[2843] 130 135 140

[2844] Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro

[2845] 145 150 155 160

[2846] Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg

[2847] 165 170 175

[2848] Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr

[2849] 180 185 190

[2850] Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp

[2851] 195 200 205

[2852] Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn

[2853] 210 215 220

[2854] Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln

[2855] 225 230 235 240

[2856] Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile

[2857] 245 250 255

[2858] Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro

[2859] 260 265 270

[2860] Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys

[2861] 275 280 285

[2862] Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser

[2863] 290 295 300

[2864] Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu

[2865] 305 310 315 320

[2866] Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu

[2867] 325 330 335

[2868] Leu Asn Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly

[2869] 340 345 350

[2870] Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu

[2871] 355 360 365

[2872] Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu

[2873] 370 375 380

[2874] Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly

[2875] 385 390 395 400

[2876] Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro

[2877] 405 410 415

[2878] Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp

[2879] 420 425 430

[2880] Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala

[2881] 435 440 445

[2882] Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser

[2883] 450 455 460

[2884] Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro

[2885] 465 470 475 480

[2886] Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val

[2887] 485 490 495

[2888] Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn

[2889] 500 505 510

[2890] Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr

[2891] 515 520 525

[2892] Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr

[2893] 530 535 540

[2894] Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu

[2895] 545 550 555 560

[2896] Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu

[2897] 565 570 575

[2898] Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu

[2899] 580 585 590

[2900] Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser

[2901] 595 600 605

[2902] Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val

[2903] 610 615 620

[2904] Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr

[2905] 625 630 635 640

[2906] Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr

[2907] 645 650 655

[2908] Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu

[2909] 660 665 670

[2910] Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn

[2911] 675 680 685

[2912] Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His

[2913] 690 695 700

[2914] Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val

[2915] 705 710 715 720

[2916] Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser

[2917] 725 730 735

[2918] Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile

[2919] 740 745 750

[2920] Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr

[2921] 755 760 765

[2922] Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile

[2923] 770 775 780

[2924] Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His

[2925] 785 790 795 800

[2926] Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile

[2927] 805 810 815

[2928] Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys

[2929] 820 825 830

[2930] Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe

[2931] 835 840 845

[2932] Ser Gln Glu Asp

[2933] 850

[2934] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치

[2935] **서열 번호 27** - ENPP121 아미노산 서열

[2936] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[2937] 1 5 10 15

[2938] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[2939] 20 25 30

[2940] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[2941] 35 40 45

[2942] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[2943] 50 55 60

[2944] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[2945] 65 70 75 80

[2946] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly**Phe Thr Ala Gly

[2947] 85 90 95

[2948] Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys

[2949] 100 105 110

[2950] Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

[2951] 115 120 125

[2952] Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

[2953] 130 135 140

[2954] His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

[2955] 145 150 155 160

[2956] Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys

[2957] 165 170 175

[2958] Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu

[2959] 180 185 190

[2960] Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu

[2961] 195 200 205

[2962] Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

[2963] 210 215 220

[2964] Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys

[2965] 225 230 235 240

[2966] Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr

[2967] 245 250 255

[2968] Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

[2969] 260 265 270

[2970] Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe

[2971] 275 280 285

[2972] Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

[2973] 290 295 300

[2974] Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

[2975] 305 310 315 320

[2976] Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

[2977] 325 330 335

[2978] Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

[2979] 340 345 350

[2980] Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

[2981] 355 360 365

[2982] Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

[2983] 370 375 380

[2984] Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

[2985] 385 390 395 400

[2986] Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

[2987] 405 410 415

[2988] Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

[2989] 420 425 430

[2990] Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

[2991] 435 440 445

[2992] Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

[2993] 450 455 460

[2994] Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys

[2995] 465 470 475 480

[2996] Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

[2997] 485 490 495

[2998] Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

[2999] 500 505 510

[3000] Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

[3001] 515 520 525

[3002] Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

[3003] 530 535 540

[3004] Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

[3005] 545 550 555 560

[3006] Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[3007] 565 570 575

[3008] Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[3009] 580 585 590

[3010] His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val

[3011] 595 600 605

[3012] His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu

[3013] 610 615 620

[3014] Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr

[3015] 625 630 635 640

[3016] Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr

[3017] 645 650 655

[3018] Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys

[3019] 660 665 670

[3020] Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu

[3021] 675 680 685

[3022] Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser

[3023] 690 695 700

[3024] Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu

[3025] 705 710 715 720

[3026] Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser

[3027] 725 730 735

[3028] Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile

[3029] 740 745 750

[3030] Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser

[3031] 755 760 765

[3032] Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr

[3033] 770 775 780

[3034] Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp

[3035] 785 790 795 800

[3036] Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys

[3037] 805 810 815

[3038] Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

[3039] 820 825 830

[3040] Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys

[3041] 835 840 845

[3042] Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

[3043] 850 855 860

[3044] Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

[3045] 865 870 875 880

[3046] Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

[3047] 885 890 895

[3048] Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

[3049] 900 905 910

[3050] Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp

[3051] 915 920 925

[3052] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치

[3053] **서열 번호: 28** - ENPP121-Fc 아미노산 서열

[3054] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3055] 1 5 10 15

[3056] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3057] 20 25 30

[3058] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3059] 35 40 45

[3060] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3061] 50 55 60

[3062] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3063] 65 70 75 80

[3064] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly**Phe Thr Ala Gly

[3065] 85 90 95

[3066] Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys

[3067] 100 105 110

[3068] Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

[3069] 115 120 125

[3070] Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

[3071] 130 135 140

[3072] His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

[3073] 145 150 155 160

[3074] Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys

[3075] 165 170 175

[3076] Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu

[3077] 180 185 190

[3078] Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu

[3079] 195 200 205

[3080] Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

[3081] 210 215 220

[3082] Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys

[3083] 225 230 235 240

[3084] Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr

[3085] 245 250 255

[3086] Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

[3087] 260 265 270

[3088] Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe

[3089] 275 280 285

[3090] Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

[3091] 290 295 300

[3092] Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

[3093] 305 310 315 320

[3094] Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

[3095] 325 330 335

[3096] Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

[3097] 340 345 350

[3098] Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

[3099] 355 360 365

[3100] Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

[3101] 370 375 380

[3102] Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

[3103] 385 390 395 400

[3104] Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

[3105] 405 410 415

[3106] Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

[3107] 420 425 430

[3108] Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

[3109] 435 440 445

[3110] Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

[3111] 450 455 460

[3112] Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys

[3113] 465 470 475 480

[3114] Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

[3115] 485 490 495

[3116] Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

[3117] 500 505 510

[3118] Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

[3119] 515 520 525

[3120] Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

[3121] 530 535 540

[3122] Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

[3123] 545 550 555 560

[3124] Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[3125] 565 570 575

[3126] Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[3127] 580 585 590

[3128] His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val

[3129] 595 600 605

[3130] His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu

[3131] 610 615 620

[3132] Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr

[3133] 625 630 635 640

[3134] Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr

[3135] 645 650 655

[3136] Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys

[3137] 660 665 670

[3138] Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu

[3139] 675 680 685

[3140] Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser

[3141] 690 695 700

[3142] Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu

[3143] 705 710 715 720

[3144] Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser

[3145] 725 730 735

[3146] Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile

[3147] 740 745 750

[3148] Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser

[3149] 755 760 765

[3150] Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr

[3151] 770 775 780

[3152] Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp

[3153] 785 790 795 800

[3154] Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys

[3155] 805 810 815

[3156] Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

[3157] 820 825 830

[3158] Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys

[3159] 835 840 845

[3160] Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

[3161] 850 855 860

[3162] Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

[3163] 865 870 875 880

[3164] Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

[3165] 885 890 895

[3166] Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

[3167] 900 905 910

[3168] Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Leu Ile Asn

[3169] 915 920 925

[3170] **Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly**

[3171] 930 935 940

[3172] **Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met**

[3173] 945 950 955 960

[3174] **Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His**

[3175] 965 970 975

[3176] **Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val**

[3177] 980 985 990

[3178] **His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr**

[3179] 995 1000 1005

[3180] **Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn**

[3181] 1010 1015 1020

[3182] **Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala**

[3183] 1025 1030 1035

[3184] **Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu**

[3185] 1040 1045 1050

[3186] **Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys**

[3187] 1055 1060 1065

[3188] **Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser**

[3189] 1070 1075 1080

[3190] **Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn**

[3191] 1085 1090 1095

[3192] **Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe**

[3193] 1100 1105 1110

[3194] **Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly**

[3195] 1115 1120 1125

[3196] **Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His**

[3197] 1130 1135 1140

[3198] **Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys**

[3199] 1145 1150 1155

[3200] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[3201] **서열 번호 29** - ENPP121-ALB 아미노산 서열:

[3202] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3203] 1 5 10 15

[3204] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3205] 20 25 30

[3206] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3207] 35 40 45

[3208] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3209] 50 55 60

[3210] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3211] 65 70 75 80

[3212] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly**Phe Thr Ala Gly

[3213] 85 90 95

[3214] Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys

[3215] 100 105 110

[3216] Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

[3217] 115 120 125

[3218] Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

[3219] 130 135 140

[3220] His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

[3221] 145 150 155 160

[3222] Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys
[3223] 165 170 175
[3224] Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu
[3225] 180 185 190
[3226] Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu
[3227] 195 200 205
[3228] Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr
[3229] 210 215 220
[3230] Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys
[3231] 225 230 235 240
[3232] Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr
[3233] 245 250 255
[3234] Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His
[3235] 260 265 270
[3236] Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe
[3237] 275 280 285
[3238] Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu
[3239] 290 295 300
[3240] Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe
[3241] 305 310 315 320
[3242] Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile
[3243] 325 330 335
[3244] Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala
[3245] 340 345 350
[3246] Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr
[3247] 355 360 365
[3248] Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro
[3249] 370 375 380
[3250] Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val
[3251] 385 390 395 400
[3252] Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu
[3253] 405 410 415
[3254] Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys
[3255] 420 425 430
[3256] Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys
[3257] 435 440 445

[3258] Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

[3259] 450 455 460

[3260] Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys

[3261] 465 470 475 480

[3262] Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

[3263] 485 490 495

[3264] Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

[3265] 500 505 510

[3266] Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

[3267] 515 520 525

[3268] Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

[3269] 530 535 540

[3270] Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

[3271] 545 550 555 560

[3272] Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

[3273] 565 570 575

[3274] Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

[3275] 580 585 590

[3276] His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val

[3277] 595 600 605

[3278] His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu

[3279] 610 615 620

[3280] Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr

[3281] 625 630 635 640

[3282] Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr

[3283] 645 650 655

[3284] Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys

[3285] 660 665 670

[3286] Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu

[3287] 675 680 685

[3288] Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser

[3289] 690 695 700

[3290] Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu

[3291] 705 710 715 720

[3292] Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser

[3293] 725 730 735

[3294] Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile

[3295] 740 745 750

[3296] Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser

[3297] 755 760 765

[3298] Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr

[3299] 770 775 780

[3300] Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp

[3301] 785 790 795 800

[3302] Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys

[3303] 805 810 815

[3304] Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

[3305] 820 825 830

[3306] Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys

[3307] 835 840 845

[3308] Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

[3309] 850 855 860

[3310] Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

[3311] 865 870 875 880

[3312] Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

[3313] 885 890 895

[3314] Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

[3315] 900 905 910

[3316] Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Arg Ser Gly

[3317] 915 920 925

[3318] Ser Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val**

[3319] 930 935 940

[3320] **Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys**

[3321] 945 950 955 960

[3322] **Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys**

[3323] 965 970 975

[3324] **Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr**

[3325] 980 985 990

[3326] **Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr**

[3327] 995 1000 1005

[3328] **Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His**

[3329] 1010 1015 1020

[3330] Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu

[3331] 1025 1030 1035

[3332] Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu

[3333] 1040 1045 1050

[3334] Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

[3335] 1055 1060 1065

[3336] Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe

[3337] 1070 1075 1080

[3338] Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val

[3339] 1085 1090 1095

[3340] Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr

[3341] 1100 1105 1110

[3342] Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala

[3343] 1115 1120 1125

[3344] Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu

[3345] 1130 1135 1140

[3346] Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

[3347] 1145 1150 1155

[3348] Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala

[3349] 1160 1165 1170

[3350] Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr

[3351] 1175 1180 1185

[3352] Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His

[3353] 1190 1195 1200

[3354] Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys

[3355] 1205 1210 1215

[3356] Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr

[3357] 1220 1225 1230

[3358] Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu

[3359] 1235 1240 1245

[3360] Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala

[3361] 1250 1255 1260

[3362] Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala

[3363] 1265 1270 1275

[3364] Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg

[3365] 1280 1285 1290

[3366] His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys

[3367] 1295 1300 1305

[3368] Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro

[3369] 1310 1315 1320

[3370] Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu

[3371] 1325 1330 1335

[3372] Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys

[3373] 1340 1345 1350

[3374] Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr

[3375] 1355 1360 1365

[3376] Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala

[3377] 1370 1375 1380

[3378] Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

[3379] 1385 1390 1395

[3380] Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu

[3381] 1400 1405 1410

[3382] Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

[3383] 1415 1420 1425

[3384] Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys

[3385] 1430 1435 1440

[3386] Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

[3387] 1445 1450 1455

[3388] Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro

[3389] 1460 1465 1470

[3390] Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu

[3391] 1475 1480 1485

[3392] Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val

[3393] 1490 1495 1500

[3394] Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala

[3395] 1505 1510 1515

[3396] Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr

[3397] 1520 1525 1530

[3398] Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe

[3399] 1535 1540 1545

[3400] Glu Lys

[3401] 1550

[3402] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[3403] **서열 번호 30** - ENPP121-NPP3-Fc 서열

[3404] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3405] 1 5 10 15

[3406] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3407] 20 25 30

[3408] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3409] 35 40 45

[3410] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3411] 50 55 60

[3412] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3413] 65 70 75 80

[3414] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala**Lys

[3415] 85 90 95

[3416] Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu

[3417] 100 105 110

[3418] Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys

[3419] 115 120 125

[3420] Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys

[3421] 130 135 140

[3422] Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys

[3423] 145 150 155 160

[3424] Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser

[3425] 165 170 175

[3426] Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys Asp Thr Ala

[3427] 180 185 190

[3428] Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu

[3429] 195 200 205

[3430] Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr

[3431] 210 215 220

[3432] Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile His Ser Lys

[3433] 225 230 235 240

[3434] Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr

[3435] 245 250 255

[3436] Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Asn

[3437] 260 265 270

[3438] Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu

[3439] 275 280 285

[3440] Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala

[3441] 290 295 300

[3442] Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu

[3443] 305 310 315 320

[3444] Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly

[3445] 325 330 335

[3446] Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp

[3447] 340 345 350

[3448] Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu

[3449] 355 360 365

[3450] Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala Arg Val Ile

[3451] 370 375 380

[3452] Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu Met Glu Gly

[3453] 385 390 395 400

[3454] Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala

[3455] 405 410 415

[3456] Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr

[3457] 420 425 430

[3458] Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala

[3459] 435 440 445

[3460] Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe Ser Phe Asn

[3461] 450 455 460

[3462] Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro Asp Gln His

[3463] 465 470 475 480

[3464] Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala

[3465] 485 490 495

[3466] Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp

[3467] 500 505 510

[3468] Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly Gly Asn His

[3469] 515 520 525

[3470] Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe Leu Ala His

[3471] 530 535 540

[3472] Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile

[3473] 545 550 555 560

[3474] Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro

[3475] 565 570 575

[3476] Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Val Pro Phe

[3477] 580 585 590

[3478] Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly

[3479] 595 600 605

[3480] Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe Cys Pro His

[3481] 610 615 620

[3482] Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met Leu Asn Leu

[3483] 625 630 635 640

[3484] Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly

[3485] 645 650 655

[3486] Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu Leu Tyr His

[3487] 660 665 670

[3488] Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met Pro Met Trp

[3489] 675 680 685

[3490] Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro

[3491] 690 695 700

[3492] Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro Pro Ser Glu

[3493] 705 710 715 720

[3494] Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile Thr His Gly

[3495] 725 730 735

[3496] Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp

[3497] 740 745 750

[3498] Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys

[3499] 755 760 765

[3500] Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His Ala Thr Glu

[3501] 770 775 780

[3502] Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr

[3503] 785 790 795 800

[3504] Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His Leu Ala Asn

[3505] 805 810 815

[3506] Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu Thr Ser Cys

[3507] 820 825 830

[3508] Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val

[3509] 835 840 845

[3510] Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro

[3511] 850 855 860

[3512] Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe Thr Ala His

[3513] 865 870 875 880

[3514] Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr

[3515] 885 890 895

[3516] Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr

[3517] 900 905 910

[3518] Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[3519] 915 920 925

[3520] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[3521] 930 935 940

[3522] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[3523] 945 950 955 960

[3524] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[3525] 965 970 975

[3526] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[3527] 980 985 990

[3528] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[3529] 995 1000 1005

[3530] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

[3531] 1010 1015 1020

[3532] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

[3533] 1025 1030 1035

[3534] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

[3535] 1040 1045 1050

[3536] Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

[3537] 1055 1060 1065

[3538] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

[3539] 1070 1075 1080

[3540] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

[3541] 1085 1090 1095

[3542] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[3543] 1100 1105 1110

[3544] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[3545] 1115 1120 1125

[3546] **His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu**

[3547] 1130 1135 1140

[3548] **Ser Pro Gly Lys**

[3549] 1145

[3550] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP1의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 Fc 서열을 나타냄

[3551] **서열 번호 31** - ENPP121-NPP3-알부민 서열

[3552] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3553] 1 5 10 15

[3554] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3555] 20 25 30

[3556] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3557] 35 40 45

[3558] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3559] 50 55 60

[3560] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3561] 65 70 75 80

[3562] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala**Lys

[3563] 85 90 95

[3564] Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu

[3565] 100 105 110

[3566] Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys

[3567] 115 120 125

[3568] Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys

[3569] 130 135 140

[3570] Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys

[3571] 145 150 155 160

[3572] Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser

[3573] 165 170 175

[3574] Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys Asp Thr Ala

[3575] 180 185 190

[3576] Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu

[3577] 195 200 205

[3578] Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr

[3579] 210 215 220

[3580] Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile His Ser Lys
[3581] 225 230 235 240
[3582] Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr
[3583] 245 250 255
[3584] Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Asn
[3585] 260 265 270
[3586] Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu
[3587] 275 280 285
[3588] Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala
[3589] 290 295 300
[3590] Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu
[3591] 305 310 315 320
[3592] Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly
[3593] 325 330 335
[3594] Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp
[3595] 340 345 350
[3596] Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu
[3597] 355 360 365
[3598] Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala Arg Val Ile
[3599] 370 375 380
[3600] Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu Met Glu Gly
[3601] 385 390 395 400
[3602] Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala
[3603] 405 410 415
[3604] Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr
[3605] 420 425 430
[3606] Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala
[3607] 435 440 445
[3608] Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe Ser Phe Asn
[3609] 450 455 460
[3610] Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro Asp Gln His
[3611] 465 470 475 480
[3612] Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala
[3613] 485 490 495
[3614] Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp
[3615] 500 505 510

[3616] Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly Gly Asn His

[3617] 515 520 525

[3618] Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe Leu Ala His

[3619] 530 535 540

[3620] Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile

[3621] 545 550 555 560

[3622] Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro

[3623] 565 570 575

[3624] Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Val Pro Phe

[3625] 580 585 590

[3626] Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly

[3627] 595 600 605

[3628] Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe Cys Pro His

[3629] 610 615 620

[3630] Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met Leu Asn Leu

[3631] 625 630 635 640

[3632] Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly

[3633] 645 650 655

[3634] Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu Leu Tyr His

[3635] 660 665 670

[3636] Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met Pro Met Trp

[3637] 675 680 685

[3638] Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro

[3639] 690 695 700

[3640] Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro Pro Ser Glu

[3641] 705 710 715 720

[3642] Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile Thr His Gly

[3643] 725 730 735

[3644] Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp

[3645] 740 745 750

[3646] Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys

[3647] 755 760 765

[3648] Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His Ala Thr Glu

[3649] 770 775 780

[3650] Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr

[3651] 785 790 795 800

[3652] Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His Leu Ala Asn

[3653] 805 810 815

[3654] Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu Thr Ser Cys

[3655] 820 825 830

[3656] Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val

[3657] 835 840 845

[3658] Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro

[3659] 850 855 860

[3660] Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe Thr Ala His

[3661] 865 870 875 880

[3662] Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr

[3663] 885 890 895

[3664] Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr

[3665] 900 905 910

[3666] Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

[3667] 915 920 925

[3668] Ser Gly Gly Gly Gly Ser **Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu**

[3669] 930 935 940

[3670] **Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala**

[3671] 945 950 955 960

[3672] **His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His**

[3673] 965 970 975

[3674] **Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys**

[3675] 980 985 990

[3676] **Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala**

[3677] 995 1000 1005

[3678] **Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser**

[3679] 1010 1015 1020

[3680] **Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu**

[3681] 1025 1030 1035

[3682] **Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu**

[3683] 1040 1045 1050

[3684] **Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro**

[3685] 1055 1060 1065

[3686] **Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr**

[3687] 1070 1075 1080

[3688] Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His

[3689] 1085 1090 1095

[3690] Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu

[3691] 1100 1105 1110

[3692] Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala

[3693] 1115 1120 1125

[3694] Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val

[3695] 1130 1135 1140

[3696] Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

[3697] 1145 1150 1155

[3698] Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala

[3699] 1160 1165 1170

[3700] Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu

[3701] 1175 1180 1185

[3702] Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

[3703] 1190 1195 1200

[3704] Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu

[3705] 1205 1210 1215

[3706] Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu

[3707] 1220 1225 1230

[3708] Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu

[3709] 1235 1240 1245

[3710] Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

[3711] 1250 1255 1260

[3712] Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

[3713] 1265 1270 1275

[3714] Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser

[3715] 1280 1285 1290

[3716] Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala

[3717] 1295 1300 1305

[3718] Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn

[3719] 1310 1315 1320

[3720] Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu

[3721] 1325 1330 1335

[3722] Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr

[3723] 1340 1345 1350

[3724] Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

[3725] 1355 1360 1365

[3726] Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

[3727] 1370 1375 1380

[3728] Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

[3729] 1385 1390 1395

[3730] Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala

[3731] 1400 1405 1410

[3732] Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

[3733] 1415 1420 1425

[3734] Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg

[3735] 1430 1435 1440

[3736] Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys

[3737] 1445 1450 1455

[3738] Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr

[3739] 1460 1465 1470

[3740] Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala

[3741] 1475 1480 1485

[3742] Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys

[3743] 1490 1495 1500

[3744] Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys

[3745] 1505 1510 1515

[3746] Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu

[3747] 1520 1525 1530

[3748] Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

[3749] 1535 1540

[3750] 단일 밑줄:신호 펩티드 서열; 이중 밑줄: NPP3의 시작 및 끝; ** = 신호 펩티드 서열에서의 절단 위치; 굵은 잔기는 알부민 서열을 나타냄

[3751]

[3752] **서열 번호 32** - ENPP121GLK 단백질 유출 신호 서열

[3753] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3754] 1 5 10 15

[3755] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3756] 20 25 30

[3757] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3758] 35 40 45

[3759] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3760] 50 55 60

[3761] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3762] 65 70 75 80

[3763] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala Gly

[3764] 85 90 95

[3765] Leu Lys

[3766] **서열 번호 33** - 알부민 서열

[3767] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met

[3768] 1 5 10 15

[3769] Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe

[3770] 20 25 30

[3771] Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His

[3772] 35 40 45

[3773] Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile

[3774] 50 55 60

[3775] Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys

[3776] 65 70 75 80

[3777] Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu

[3778] 85 90 95

[3779] Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys

[3780] 100 105 110

[3781] Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp

[3782] 115 120 125

[3783] Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His

[3784] 130 135 140

[3785] Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu

[3786] 145 150 155 160

[3787] Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His

[3788] 165 170 175

[3789] Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

[3790] 180 185 190

[3791] Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys

[3792] 195 200 205

[3793] Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val

[3794] 210 215 220

[3795] Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser

[3796] 225 230 235 240

[3797] Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala

[3798] 245 250 255

[3799] Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

[3800] 260 265 270

[3801] Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp

[3802] 275 280 285

[3803] Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys

[3804] 290 295 300

[3805] Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys

[3806] 305 310 315 320

[3807] Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr

[3808] 325 330 335

[3809] Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln

[3810] 340 345 350

[3811] Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

[3812] 355 360 365

[3813] Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu

[3814] 370 375 380

[3815] Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys

[3816] 385 390 395 400

[3817] Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe

[3818] 405 410 415

[3819] Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp

[3820] 420 425 430

[3821] Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val

[3822] 435 440 445

[3823] Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

[3824] 450 455 460

[3825] Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro

[3826] 465 470 475 480

[3827] Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu

[3828] 485 490 495

[3829] Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

[3830] 500 505 510

[3831] Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser

[3832] 515 520 525

[3833] Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu

[3834] 530 535 540

[3835] Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys

[3836] 545 550 555 560

[3837] Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro

[3838] 565 570 575

[3839] Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln

[3840] 580 585 590

[3841] Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser

[3842] 595 600 605

[3843] Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

[3844] 610 615 620

[3845] **서열 번호 34** - 인간 IgG Fc 도메인, Fc

[3846] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[3847] 1 5 10 15

[3848] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[3849] 20 25 30

[3850] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

[3851] 35 40 45

[3852] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[3853] 50 55 60

[3854] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[3855] 65 70 75 80

[3856] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[3857] 85 90 95

[3858] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

[3859] 100 105 110

[3860] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

[3861] 115 120 125

[3862] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

[3863] 130 135 140

[3864] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[3865] 145 150 155 160

[3866] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

[3867] 165 170 175

[3868] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[3869] 180 185 190

[3870] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[3871] 195 200 205

[3872] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

[3873] 210 215 220

[3874] Pro Gly Lys

[3875] 225

[3876] **서열 번호 35** - 알부민 서열

[3877] Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala

[3878] 1 5 10 15

[3879] Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala

[3880] 20 25 30

[3881] His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu

[3882] 35 40 45

[3883] Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala

[3884] 50 55 60

[3885] Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

[3886] 65 70 75 80

[3887] Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

[3888] 85 90 95

[3889] Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala

[3890] 100 105 110

[3891] Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

[3892] 115 120 125

[3893] His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala

[3894] 130 135 140

[3895] Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly

[3896] 145 150 155 160

[3897] His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

[3898] 165 170 175

[3899] Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys

[3900] 180 185 190

[3901] Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly

[3902] 195 200 205

[3903] Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

[3904] 210 215 220

[3905] Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val

[3906] 225 230 235 240

[3907] Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr

[3908] 245 250 255

[3909] Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

[3910] 260 265 270

[3911] Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met

[3912] 275 280 285

[3913] Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp

[3914] 290 295 300

[3915] Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp

[3916] 305 310 315 320

[3917] Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp

[3918] 325 330 335

[3919] Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

[3920] 340 345 350

[3921] Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

[3922] 355 360 365

[3923] Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys

[3924] 370 375 380

[3925] Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu

[3926] 385 390 395 400

[3927] Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys

[3928] 405 410 415

[3929] Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

[3930] 420 425 430

[3931] Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

[3932] 435 440 445

[3933] Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

[3934] 450 455 460

[3935] Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile

[3936] 465 470 475 480

[3937] Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

[3938] 485 490 495

[3939] Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

[3940] 500 505 510

[3941] Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

[3942] 515 520 525

[3943] Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu

[3944] 530 535 540

[3945] Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys

[3946] 545 550 555 560

[3947] Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala

[3948] 565 570 575

[3949] Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe

[3950] 580 585 590

[3951] Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

[3952] 595 600 605

[3953] Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

[3954] 610 615

[3955] **서열 번호 36** - ENPP2 신호 펩티드

[3956] Leu Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly

[3957] 1 5 10 15

[3958] Phe Thr Ala

[3959] **서열 번호 37** - 신호 서열 ENPP7

[3960] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[3961] 1 5 10 15

[3962] Ala Pro Gly Ala

[3963] 20

[3964] **서열 번호 38** - 신호 서열 ENPP7

[3965] Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

[3966] 1 5 10 15

[3967] Ala Pro Gly Ala Gly Ala

[3968] 20

[3969] **서열 번호 39** - 신호 서열 ENPP1-2-1

[3970] Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

[3971] 1 5 10 15

[3972] Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

[3973] 20 25 30

[3974] Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

[3975] 35 40 45

[3976] Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala

[3977] 50 55 60

[3978] Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

[3979] 65 70 75 80

[3980] Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala

[3981] 85 90 95

[3982] **서열 번호 40** - exENPP3

[3983] Leu Leu Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg

[3984] 1 5 10 15

[3985] Lys

[3986] **서열 번호 41** - 신호 서열 ENPP5:

[3987] Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

[3988] 1 5 10 15

[3989] Leu Ser Thr Thr Phe Ser

[3990] 20

[3991] **서열번호 42** - 신호 서열 - 아주로시딘

[3992] Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

[3993] Ser Arg Ala

[3994] **서열 번호 43** - 링커

[3995] Asp Ser Ser

[3996] **서열 번호 44** - 링커

[3997] Glu Ser Ser

[3998] **서열 번호 45** - 링커

[3999] Arg Gln Gln

[4000] **서열 번호 46** - 링커

[4001] Lys Arg

[4002] **서열 번호 47** - 링커

[4003] $(Arg)_m$; m=0-15

[4004] **서열 번호 48** - 링커

[4005] Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Phe Leu Arg Arg Ile Gly Arg Phe Gly

[4006] **서열 번호 49** - 링커

[4007] Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Pro Arg Gly Asp Thr

[4008] 1 5 10

[4009] **서열 번호 50** - 링커

[4010] Ala Pro Trp His Leu Ser Ser Gln Tyr Ser Arg Thr

[4011] 1 5 10

[4012] **서열 번호 51** - 링커

[4013] Ser Thr Leu Pro Ile Pro His Glu Phe Ser Arg Glu

[4014] 1 5 10

[4015] **서열 번호 52** - 링커

[4016] Val Thr Lys His Leu Asn Gln Ile Ser Gln Ser Tyr

[4017] 1 5 10

[4018] **서열 번호 53** - 링커

[4019] $(Glu)_m$; m=1-15

[4020] **서열 번호 54** - 링커

[4021] Leu Ile Asn

[4022] **서열 번호 55** - 링커

[4023] Gly Gly Ser Gly Gly Ser

[4024] 1 5

[4025] **서열 번호 56** - 링커

[4026] Arg Ser Gly Ser Gly Gly Ser

[4027] 1 5

[4028] **서열 번호 57** - 링커

[4029] $(Asp)_m$; m=1-15

[4030] 1

[4031] **서열 번호 58** - 링커

[4032] Leu Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4033] 1 5 10 15

[4034] **서열 번호 59** - 링커

[4035] Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4036] 1 5 10 15

[4037] **서열 번호 60** - 링커

[4038] Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4039] 1 5 10

[4040] **서열 번호 61** - 링커

[4041] Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4042] 1 5 10

[4043] **서열 번호 62** - 링커

[4044] Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4045] 1 5 10

[4046] **서열 번호 63** - 링커

[4047] Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4048] 1 5 10

[4049] **서열 번호 64** - 링커

[4050] Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4051] 1 5 10

[4052] **서열 번호 65** - 링커

[4053] Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4054] 1 5

[4055] **서열 번호 66** - 링커

[4056] Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4057] 1 5

[4058] **서열 번호 67** - 링커

[4059] Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4060] 1 5

[4061] **서열 번호 68** - 링커

[4062] Gly Leu Gly Leu Arg Lys

[4063] 1 5

[4064] **서열 번호 69** - 링커

[4065] Leu Gly Leu Arg Lys

[4066] 1 5

[4067] **서열 번호 70** - 링커

[4068] Gly Leu Arg Lys

[4069] 1

[4070] **서열 번호 71** - 링커

[4071] Leu Arg Lys

[4072] 1

[4073] **서열 번호 72** - 링커

[4074] Arg Lys

[4075] 1

[4076] **서열 번호 73** - 링커

[4077] $(Lys)_m$; m=0-15

[4078] 1

[4079] **서열 번호 74** -링커

[4080] D_m; m=1-15

[4081] **서열 번호 75** -링커

[4082] $(GGGGS)_n$; n=1-10

[4083] **서열 번호 76** - ENPP3 뉴클레오티드 서열

[4084] atggaatcta cgttgacttt agcaacggaa caacctgtta agaagaacac tcttaagaaa 60

[4085] tataaaatag cttgcattgt tcttcttgct ttgctggtga tcatgtcact tggattaggc 120

[4086] ctggggcttg gactcaggaa actggaaaag caaggcagct gcaggaagaa gtgctttgat 180

[4087] gcatcattta gaggactgga gaactgccgg tgtgatgtgg catgtaaaga ccgaggtgat 240

[4088] tgctgctggg attttgaaga cacctgtgtg gaatcaactc gaatatggat gtgcaataaa 300

[4089] tttcgttgtg gagagaccag attagaggcc agcctttgct cttgttcaga tgactgtttg 360

[4090] cagaggaaag attgctgtgc tgactataag agtgtttgcc aaggagaaac ctcatggctg 420

[4091] gaagaaaact gtgacacagc ccagcagtct cagtgcccag aagggtttga cctgccacca 480

[4092] gttatcttgt tttctatgga tggatttaga gctgaatatt tatacacatg ggatacttta 540

[4093] atgccaaata tcaataaact gaaaacatgt ggaattcatt caaaatacat gagagctatg 600

[4094] tatcctacca aaaccttccc aaatcattac accattgtca cgggcttgta tccagagtca 660

[4095] catggcatca ttgacaataa tatgtatgat gtaaatctca acaagaattt ttcactttct 720

[4096] tcaaaggaac aaaataatcc agcctggtgg catgggcaac caatgtggct gacagcaatg 780

[4097] tatcaaggtt taaaagccgc tacctacttt tggcccggat cagaagtggc tataaatggc 840

[4098] tcctttcctt ccatatacat gccttacaac ggaagtgtcc catttgaaga gaggatttct 900

[4099] acactgttaa aatggctgga cctgcccaaa gctgaaagac ccaggtttta taccatgtat 960

[4100] tttgaagaac ctgattcctc tggacatgca ggtggaccag tcagtgccag agtaattaaa 1020

[4101] gccttacagg tagtagatca tgcttttggg atgttgatgg aaggcctgaa gcagcggaat 1080

[4102] ttgcacaact gtgtcaatat catccttctg gctgaccatg gaatggacca gacttattgt 1140

[4103] aacaagatgg aatacatgac tgattatttt cccagaataa acttcttcta catgtacgaa 1200

[4104] gggcctgccc cccgcatccg agctcataat atacctcatg actttttag ttttaattct 1260

[4105] gaggaaattg ttagaaacct cagttgccga aaacctgatc agcatttcaa gccctatttg 1320

[4106] actcctgatt tgccaaagcg actgcactat gccaagaacg tcagaatcga caaagttcat 1380

[4107] ctctttgtgg atcaacagtg gctggctgtt aggagtaaat caaatacaaa ttgtggagga 1440

[4108] ggcaaccatg gttataacaa tgagtttagg agcatggagg ctatctttct ggcacatgga 1500

[4109] cccagtttta aagagaagac tgaagttgaa ccatttgaaa atattgaagt ctataaccta 1560

[4110] atgtgtgatc ttctacgcat tcaaccagca ccaaacaatg gaacccatgg tagtttaaac 1620

[4111] catcttctga aggtgccttt ttatgagcca tcccatgcag aggaggtgtc aaagttttct 1680

[4112] gtttgtggct ttgctaatcc attgcccaca gagtctcttg actgtttctg ccctcaccta 1740

[4113] caaaatagta ctcagctgga acaagtgaat cagatgctaa atctcaccca agaagaaata 1800

[4114] acagcaacag tgaaagtaaa tttgccattt gggaggccta gggtactgca gaagaacgtg 1860

[4115] gaccactgtc tcctttacca cagggaatat gtcagtggat ttggaaaagc tatgaggatg 1920

[4116] cccatgtgga gttcatacac agtcccccag ttgggagaca catcgcctct gcctcccact 1980

[4117] gtcccagact gtctgcgggc tgatgtcagg gttcctcctt ctgagagcca aaaatgttcc 2040

[4118] ttctatttag cagacaagaa tatcacccac ggcttcctct atcctcctgc cagcaataga 2100

[4119] acatcagata gccaatatga tgctttaatt actagcaatt tggtacctat gtatgaagaa 2160

[4120] ttcagaaaaa tgtgggacta cttccacagt gttcttctta taaaacatgc cacagaaaga 2220

[4121] aatggagtaa atgtggttag tggaccaata tttgattata attatgatgg ccattttgat 2280

[4122] gctccagatg aaattaccaa acatttagcc aacactgatg ttcccatccc aacacactac 2340

[4123] tttgtggtgc tgaccagttg taaaaacaag agccacacac cggaaaactg ccctgggtgg 2400

[4124] ctggatgtcc tacccttttat catccctcac cgacctacca acgtggagag ctgtcctgaa 2460

[4125] ggtaaaccag aagctctttg ggttgaagaa agatttacag ctcacattgc ccgggtccgt 2520

[4126] gatgtagaac ttctcactgg gcttgacttc tatcaggata aagtgcagcc tgtctctgaa 2580

[4127] attttgcaac taaagacata tttaccaaca tttgaaacca ctatt 2625

[4128] **서열 번호 77** - ENPP1 뉴클레오티드 서열:

[4129] atggaacggg acggctgtgc cggcggagga tcaagaggcg gagaaggcgg cagagcccct 60

[4130] agagaaggac ctgccggcaa cggcagagac agaggcagat ctcatgccgc cgaagcccct 120

[4131] ggcgatcctc aggctgctgc ttctctgctg gcccccatgg atgtgggcga ggaacctctg 180

[4132] gaaaaggccg ccagagccag aaccgccaag gaccccaaca cctacaaggt gctgagcctg 240

[4133] gtgctgtccg tgtgcgtgct gaccaccatc ctgggctgca tcttcggcct gaagcccagc 300

[4134] tgcgccaaag aagtgaagtc ctgcaagggc cggtgcttcg agcggacctt cggcaactgc 360

[4135] agatgcgacg ccgcctgtgt ggaactgggc aactgctgcc tggactacca ggaaacctgc 420

[4136] atcgagcccg agcacatctg gacctgcaac aagttcagat gcggcgagaa gcggctgacc 480

[4137] agatccctgt gtgcctgcag cgacgactgc aaggacaagg gcgactgctg catcaactac 540

[4138] agcagcgtgt gccagggcga gaagtcctgg gtggaagaac cctgcgagag catcaacgag 600

[4139] ccccagtgcc ctgccggctt cgagacacct cctaccctgc tgttcagcct ggacggcttt 660

[4140] cgggccgagt acctgcacac atggggaggc ctgctgcccg tgatcagcaa gctgaagaag 720

[4141] tgcggcacct acaccaagaa catgcggccc gtgtacccca ccaagacctt ccccaaccac 780

[4142] tactccatcg tgaccggcct gtaccccgag agccacggca tcatcgacaa caagatgtac 840

[4143] gaccccaaga tgaacgccag cttcagcctg aagtccaaag agaagttcaa ccccgagtgg 900

[4144] tataagggcg agcccatctg ggtcaccgcc aagtaccagg gcctgaaaag cggcacattc 960

[4145] ttttggcccg gcagcgacgt ggaaatcaac ggcatcttcc ccgacatcta taagatgtac 1020

[4146] aacggcagcg tgcccttcga ggaacggatc ctggctgtgc tgcagtggct gcagctgccc 1080

[4147] aaggatgagc ggccccactt ctacaccctg tacctggaag aacctgacag cagcggccac 1140

[4148] agctacggcc ctgtgtccag cgaagtgatc aaggccctgc agcgggtgga cggcatggtg 1200

[4149] ggaatgctga tggacggcct gaaagagctg aacctgcaca gatgcctgaa cctgatcctg 1260

[4150] atcagcgacc acggcatgga acagggatcc tgcaagaagt acatctacct gaacaagtac 1320

[4151] ctgggcgacg tgaagaacat caaagtgatc tacggcccag ccgccagact gaggcctagc 1380

[4152] gacgtgcccg acaagtacta cagcttcaac tacgagggaa tcgcccggaa cctgagctgc 1440

[4153] agagagccca accagcactt caagccctac ctgaagcact tcctgcccaa gcggctgcac 1500

[4154] ttcgccaaga gcgacagaat cgagcccctg accttctacc tggaccccca gtggcagctg 1560

[4155] gccctgaatc ccagcgagag aaagtactgc ggcagcggct tccacggctc cgacaacgtg 1620

[4156] ttcagcaaca tgcaggccct gttcgtgggc tacggacccg gctttaagca cggcatcgag 1680

[4157] gccgacacct tcgagaacat cgaggtgtac aatctgatgt gcgacctgct gaatctgacc 1740

[4158] cctgccccca acaatggcac ccacggcagc ctgaaccatc tgctgaagaa ccccgtgtac 1800

[4159] acccctaagc accccaaaga ggtgcacccc ctggtgcagt gccccttcac cagaaacccc 1860

[4160] agagacaacc tgggctgtag ctgcaacccc agcatcctgc ccatcgagga cttccagacc 1920

[4161] cagttcaacc tgaccgtggc cgaggaaaag atcatcaagc acgagacact gccctacggc 1980

[4162] agaccccggg tgctgcagaa agagaacacc atctgcctgc tgagccagca ccagttcatg 2040

[4163] agcggctact cccaggacat cctgatgccc ctgtggacca gctacaccgt ggaccggaac 2100

[4164] gacagcttct ccaccgagga tttcagcaac tgcctgtacc aggatttccg gatccccctg 2160

[4165] agccccgtgc acaagtgcag cttctacaag aacaacacca aggtgtccta cggcttcctg 2220

[4166] agccctcccc agctgaacaa gaacagctcc ggcatctaca gcgaggccct gctgactacc 2280

[4167] aacatcgtgc ccatgtacca gagcttccaa gtgatctggc ggtacttcca cgacaccctg 2340

[4168] ctgcggaagt acgccgaaga acggaacggc gtgaacgtgg tgtccggccc agtgttcgac 2400

[4169] ttcgactacg acggcagatg tgacagcctg gaaaatctgc ggcagaaaag aagagtgatc 2460

[4170] cggaaccagg aaattctgat ccctacccac ttctttatcg tgctgacaag ctgcaaggat 2520

[4171] accagccaga cccccctgca ctgcgagaac ctggataccc tggccttcat cctgcctcac 2580

[4172] cggaccgaca acagcgagag ctgtgtgcac ggcaagcacg acagctcttg ggtggaagaa 2640

[4173] ctgctgatgc tgcaccgggc cagaatcacc gatgtggaac acatcaccgg cctgagcttt 2700

[4174] taccagcagc ggaaagaacc cgtgtccgat atcctgaagc tgaaaaccca tctgcccacc 2760

[4175] ttcagccagg aagat 2775

[4176] **서열번호 78** - 아주로시딘-ENPP1-FC 뉴클레오티드 서열

[4177] ggtaccgccacc**atg**acaagactgacagtgctggctctgctggccggactgttggcctcttctagagct**gct**ccttcctgcgccaaagaagtgaagtcctgc
aagggcagatgcttcgagcggaccttcggcaactgtagatgtgacgccgcttgcgtggaactgggcaactgctgcctggactaccaagagacatgcatcgag
cccgagcacatctggacctgcaacaagttcagatgcggcgagaagcggctgaccagatctctgtgcgcctgctctgacgactgcaaggacaagggcgactgc
tgcatcaactactcctctgtgtgccagggcgagaagtcctgggttgaagaaccctgcgagtccatcaacgagcctcagtgtcctgccggcttcgagacacct
cctactctgctgttctccctggatggcttcagagccgagtacctgcatacttggggaggcctgctgccagtgatctccaagctgaagaagtgcggcacctac
accaagaacatgaggcctgtgtaccctaccaagacattccccaaccactactccatcgtgaccggcctgtatcctgagagccacggcatcatcgacaacaag
atgtacgaccccaagatgaacgcctccttcagcctgaagtccaaagagaagttcaaccccgagtggtataagggcgagcctatctgggtcaccgctaagtac
cagggactgaagtctggcaccttcttttggcctggctccgacgtggaaatcaacggcatcttccccgacatctataagatgtacaacggctccgtgcctttc
gaggaacgcattctggctgttctgcagtggctgcagctgcctaaggatgagaggcctcacttctacaccctgtacctggaagaacctgactcctccggccac
tcttatggccctgtgtcctctgaagtgatcaaggccctgcagcgagtggacggaatggtcggaatgctgatggacggcctgaaagagctgaacctgcacaga
tgcctgaacctgatcctgatctccgaccacggcatggaacaggggagctgcaagaagtacatctacctgaacaagtacctgggcgacgtgaagaacatcaaa
gtgatctacggcccagccgccagactgaggccttctgatgtgcctgacaagtactactccttcaactacgagggaatcgcccggaacctgtcctgcagagag
cctaaccagcacttcaagccctacctgaagcactttctgcctaagcggctgcacttcgccaagtctgacagaatcgagcccctgaccttctatctggaccct
cagtggcagctggccctgaatcctagcgagagaaagtactgtggctccggcttccacggctccgacaacgtgttctctaatatgcaggccctgttcgtcggc

tacggccctggctttaaacacggcatcgaggccgacaccttcgagaacatcgaggtgtacaatctgatgtgtgacctgctgaatctgacccctgctcctaac
aacggcacccacggatctctgaaccatctgctgaagaatcccgtgtacacccctaagcaccccaaagaggttcaccctctggtccagtgtcctttcaccaga
aatcctcgggacaacctgggctgctcttgcaacccttctatcctgcctatcgaggactttcagacccagttcaacctgaccgtggccgaggaaaagatcatc
aagcacgagacactgccctacggcagacctagagtgctgcagaaagagaacaccatctgcctgctgtcccagcaccagttcatgtccggctactcccaggac
atcctgatgcctctgtggacctcctacaccgtggaccggaacgatagcttctccaccgaggacttcagcaactgcctgtaccaggatttcagaatccctctg
agccccgtgcacaagtgcagcttctacaagaacaacaccaaggtgtcctacggcttcctgtctcctccacagctgaacaagaactccagcggcatctactct
gaggccctgctgaccaccaacatcgtgcccatgtaccagtccttccaagtgatctggcggtacttccacgacaccctgctgaggaagtacgccgaagaaaga
aacggcgtgaacgtggtgtctggccccgtgttcgacttcgactacgacggcagatgcgactctctggaaaacctgcggcagaaaagacgagtgatccggaat
caagagatcctgattcctacacacttctttatcgtgctgaccagctgcaaggatacctctcagacccctctgcactgcgagaatctggacaccctggccttc
attctgcctcacagaaccgacaactccgagtcctgtgtgcacggcaagcacgactcctcttgggtcgaagaactgctgatgctgcaccgggccagaatcacc
gatgtggaacacatcaccggcctgagcttctaccagcagcggaaagaacctgtgtccgatatcctgaagctgaaaacccatctgccaaccttcagccaagag
gacctgatcaacgacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggaggcccctctgtgttcctgtttccacctaagccaaaggacaca
ctgatgatctctcggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtctcacgaagatcccgaagtcaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtg
cacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacctacagagtggtgtccgtgctgactgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagag
tacaagtgcaaagtgtccaacaaggctctgcccgctcctatcgaaaagaccatctccaaggctaagggccagcctcgggaacctcaggtttacaccctgcct
ccatctcgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagtccaatggccag
cctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtactctaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcaaggc
aatgtgttttcctgctctgtgatgcacgaggccctccacaatcactacacccagaagtccctgtctctgtcccctggcaaa**tgatag**ctcgag

[4178] 범례 - **굵은 서체** = 코돈 시작/정지; 밑줄 = 신호 펩티드의 뉴클레오티드 서열.

[4179] **서열번호 79** - 아주로시딘-ENPP3-FC 뉴클레오티드 서열

[4180] atgaccagactgaccgtgctggccctgctggccggcctgctggccagcagcagagccgccaagcagggcagctgcagaaagaagtgcttcgacgccagcttc
agaggcctggagaactgcagatgcgacgtggcctgcaaggacagaggcgactgctgctgggacttcgaggacacctgcgtggagagcaccagaatctggatg
tgcaacaagttcagatgcggcgagaccagactggaggccagcctgtgcagctgcagcgacgactgcctgcagagaaaggactgctgcgccgactacaagagc
gtgtgccagggcgagaccagctggctggaggagaactgcgacaccgcccagcagagccagtgccccgagggcttcgacctgcccccgtgatcctgttcagc
atggacggcttcagagccgagtacctgtacacctgggacaccctgatgcccaacatcaacaagctgaagacctgcggcatccacagcaagtacatgagagcc
atgtaccccaccaagacctccccaaccactacaccatcgtgaccggcctgtaccccgagagccacggcatcatcgacaacaacatgtacgacgtgaacctg
aacaagaacttcagcctgagcagcaaggagcagaacaaccccgcctggtggcacggccagcccatgaacctgaccgccatgtaccagggcctgaaggccgcc
acctacttctggcccggcagcgaggtggccatcaacggcagcttccccagcatctacatgccctacaacggcagcgtgcccttcgaggagagaatcagcacc
ctgctgaagtggctggacctgcccaaggccgagagacccagattctacaccatgtacttcgaggagcccgacagcagcggccacgccggcggccccgtgagc
gccagagtgatcaaggccctgcaggtggtggaccacgccttcggcatgctgatggagggcctgaagcagagaaacctgcacaactgcgtgaacatcatcctg
ctggccgaccacggcatggaccagacctactgcaacaagatggagtacatgaccgactacttccccagaatcaacttcttctacatgtacgagggccccgcc
cccagaatcagagcccacaacatcccccacgacttcttcagcttcaacagcgaggagatcgtgagaaacctgagctgcagaaagcccgaccagcacttcaag
ccctacctgaccccgacctgcccaagagactgcactacgccaagaacgtgagaatcgacaaggtgcacctgttcgtggaccagcagtggctggccgtgaga
agcaagagcaacaccaactgcggcggcggcaaccacggctacaacaacgagttcagaagcatggaggccatcttcctggcccacggccccagcttcaaggag
aagaccgaggtggagcccttcgagaacatcgaggtgtacaacctgatgtgcgacctgctgagaatccagcccgcccccaacaacggcacccacggcagcctg
aaccacctgctgaaggtgcccttctacgagcccagccacgccgaggaggtgagcaagttcagcgtgtgcggcttcgccaaccccctgcccaccgagagcctg
gactgcttctgcccccacctgcagaacagcacccagctggagcaggtgaaccagatgctgaacctgacccaggaggagatcaccgccaccgtgaaggtgaac
ctgcccttcggcagacccagagtgctgcagaagaacgtggaccactgcctgctgtaccacagagagtacgtgagcggcttcggcaaggccatgagaatgccc
atgtggagcagctacaccgtgccccagctgggcgacaccagccccctgcccccccaccgtgcccgactgcctgagagccgacgtgagagtgccccccagcgag
agccagaagtgcagcttctacctggccgacaagaacatcacccacggcttcctgtaccccccgccagcaacagaaccagcgacagccagtacgacgccctg
atcaccagcaacctggtgcccatgtacgaggagttcagaaagatgtgggactacttccacagcgtgctgctgatcaagcacgccaccgagagaaacggcgtg
aacgtggtgagcggccccatcttcgactacaactacgacggccacttcgacgcccccgacgagatcaccaagcacctggccaacaccgacgtgcccatcccc
acccactacttcgtggtgctgaccagctgcaagaacaagagccacaccccgagaactgccccggctggctggacgtgctgcccttcatcatcccccacaga
cccaccaacgtggagagctgccccgagggcaagcccgaggccctgtgggtggaggagagattcaccgcccacatcgccagagtgagagacgtggagctgctg
accggcctggacttctaccaggacaaggtgcagcccgtgagcgagatcctgcagctgaagacctacctgcccacccttcgagaccaccatcgacaagacccac
acctgccccccctgccccgccccgagctgctgggcggccccagcgtgttcctgttcccccccaagcccaaggacaccctgatgatcagcagaaccccgag
gtgacctgcgtggtggtggacgtgagccacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccaga
gaggagcagtacaacagcacctacagagtggtgagcgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgagcaacaag
gccctgcccgccccccatcgagaagaccatcagcaaggccaagggccagcccagagagccccaggtgtacaccctgcccccccagcagagaggagatgaccaag
aaccaggtgagcctgacctgcctggtgaagggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacc

ccccccgtgctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatg
cacgaggccctgcacaaccactacacccagaagagcctgagcctgagccccggcaag

[4181] **ENPP1 및 ENPP3 융합 폴리펩티드의 클로닝 및 발현**

[4182] ENPP1, 또는 ENPP1 폴리펩티드는 US 2015/0359858 A1에 기술된 바와 같이 제조되며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. ENPP1은 구별되는 막내 도메인을 가지고 세포 표면에 국소화된 막관통 단백질이다. ENPP1을 가용성 세포외 단백질로서 발현시키기 위해, ENPP1의 막관통 도메인을 ENPP2의 막관통 도메인 또는 아주로시딘과 같은 신호 펩티드 서열로 교체하며, 바큘로바이러스 배양물의 세포외 유체에 가용성 재조합 ENPP1이 축적되게 한다. 이에 제한되지는 않지만 면역글로불린 카파 및 람다 경쇄 단백질의 신호 서열 같은, 임의의 다른 공지된 단백질의 신호 서열을 사용해서 분비를 위한 ENPP1의 세포외 도메인을 표적화할 수도 있다. 또한, 본 개시는 본원에서 설명되는 폴리펩티드에 한정되는 것으로 해석되어서는 안되며, ENPP1 세포외 도메인의 임의의 효소 활성 절단(truncation)을 포함하는 폴리펩티드를 또한 포함한다.

[4183] ENPP1은 막관통 도메인을 생략함으로써 가용성으로 만들어진다. 인간 ENPP1(서열번호 1)은 그의 막관통 영역(예를 들어, 잔기 77 내지 98)을 인간 ENPP2(NCBI 수탁 NP 00112433 5, 예를 들어, 잔기 12 내지 30)의 상응하는 하위 도메인 또는 아주로시딘 신호 서열(서열번호 42)로 대체함으로써 가용성 재조합 단백질을 발현하도록 변형되었다.

[4184] 변형된 ENPP1 서열을 TEV 프로테아제 절단 부위 뒤에 C-말단 9-His 태그를 갖는 변형된 pFastbac FIT 벡터 내로 클로닝하고, 곤충 세포에서 클로닝하고 발현시키고, 전술한 바와 같이 바큘로바이러스 시스템에서 두 단백질을 모두 발현시켜서(*Albright, 등, 2012, Blood 120:4432-4440; Saunders, 등, 2011, J. Biol. Chem. 18:994-1004; Saunders, 등, 2008, Mol. Cancer Ther. 7:3352-3362*), 세포외 유체에서 가용성 재조합 단백질이 축적되게 하였다.

[4185] ENPP3은 세포 표면으로 잘 내보내지지 않는다. 가용성 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3의 신호 서열을 다른 ENPP 또는 아주로시딘의 고유 신호 서열 또는 적절한 신호 서열로 대체함으로써 작제된다. ENPP3 융합 작제물의 몇몇 예가 WO 2017/087936에 개시되어 있다. 가용성 ENPP3 작제물은 ENPP7 및/또는 ENPP5와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 다른 ENPP 효소의 신호 유출 신호 서열을 사용하여 제조된다. 가용성 ENPP3 작제물은 ENPP1 및 ENPP2의 신호 서열의 조합으로 구성된 신호 서열("ENPP1-2-1" 또는 "ENPP121" 이하 참조)을 사용하여 제조된다. 이에 제한되지는 않지만 면역글로불린 카파 및 람다 경쇄 단백질의 신호 서열 같은, 임의의 다른 공지된 단백질의 신호 서열을 사용해서 분비를 위한 ENPP3의 세포외 도메인을 표적화할 수도 있다. 또한, 본 개시는 본원에서 설명되는 폴리펩티드에 한정되는 것으로 해석되어서는 안되며, ENPP3 세포외 도메인의 임의의 효소 활성 절단(truncation)을 포함하는 폴리펩티드를 또한 포함한다.

[4186] 소정의 실시예에서, ENPP3 폴리펩티드는 가용성이다. 일부 실시예에서, 본 개시의 폴리펩티드는 ENPP3 막관통 도메인이 없는 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 본 개시의 폴리펩티드는 ENPP3 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 ENPP3 막관통 도메인은 제거되고, 비한정적인 예로서, ENPP2, ENPP5 또는 ENPP7 또는 아주로시딘 신호 서열과 같은, 다른 폴리펩티드의 막관통 도메인으로 대체되었다.

[4187] 일부 실시예에서, 본 개시의 폴리펩티드는 IgG Fc 도메인을 포함한다. 소정의 실시예에서, 본 개시의 폴리펩티드는 알부민 도메인을 포함한다. 다른 실시예에서, 알부민 도메인은 ENPP3 폴리펩티드의 C 말단 영역에 위치한다. 또 다른 실시예에서, IgG Fc 도메인은 ENPP3 폴리펩티드의 C 말단 영역에 위치한다. 또 다른 실시예에서, IgG Fc 도메인 또는 알부민 도메인의 존재는 반감기, 용해도를 개선하고, 면역원성을 감소시키고, ENPP3 폴리펩티드의 활성을 증가시킨다.

[4188] 소정의 실시예에서, 본 개시의 폴리펩티드는 ENPP3 폴리펩티드의 전구체의 분비를 초래하는 신호 펩티드를 포함하며, 이는 ENPP3 폴리펩티드를 수득하기 위한 단백질분해 공정을 거친다. 다른 실시예에서, 신호 펩티드는 ENPP2, ENPP5 및 ENPP7의 신호 펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시예에서, 신호 펩티드는 서열번호 36-42로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[4189] 소정의 실시예에서, IgG Fc 도메인 또는 알부민 도메인은 링커 영역에 의해 ENPP3 폴리펩티드의 C 말단 영역에 연결된다. 다른 실시예에서, 링커는 서열번호 43-75로부터 선택되며, 여기서 n은 1-20 범위의 정수이다.

[4190] **ENPP1 및 ENPP3 융합 폴리펩티드의 생산 및 정제**

[4191] 시험관 내 사용을 위한 가용성, 재조합 ENPP1 폴리펩티드를 생산하기 위해, ENPP1을 암호화하는 폴리뉴클레오티

드(인간 NPP1(NCBI 수탁 NP_006199))를 IgG의 Fc 도메인("ENPP1-Fc"로 지칭됨)에 융합시키고, 안정한 CHO 세포주에서 발현시켰다. 일부 실시예에서, NCBI 수탁 NP_006199의 잔기 96 내지 925를 암호화하는 ENPP1 폴리뉴클레오티드를 Fc 도메인에 융합시켜 ENPP1 폴리펩티드를 생성시켰다.

[4192] 대안적으로, ENPP1 폴리펩티드는 적절한 벡터를 사용하여 HEK293 세포, 바큘로바이러스 곤충 세포 시스템 또는 CHO 세포 또는 효모 피키아 발현 시스템으로부터 발현될 수도 있다. ENPP1 폴리펩티드는 부착 세포 또는 현탁 세포에서 생산될 수 있다. 바람직하게는, ENPP1 폴리펩티드는 CHO 세포에서 발현된다. 안정한 세포주를 확립하기 위해, ENPP1 작제물을 암호화하는 핵산 서열을 대규모 단백질 생산을 위한 적절한 벡터 내로 클로닝한다.

[4193] ENPP3은 CHO 또는 HEK293 포유동물 세포에서 안정한 형질감염을 확립함으로써 생산된다. ENPP3을 암호화하는 ENPP3 폴리뉴클레오티드(인간 NPP3 (UniProtKB/Swiss-Prot: O14638.2)를 IgG의 Fc 도메인("ENPP3-Fc"로 지칭됨)에 융합시키고 안정한 CHO 세포주에서 발현시켰다. 일부 실시예에서, UniProtKB/Swiss-Prot: O14638.2의 잔기 49-875를 암호화하는 ENPP3 폴리뉴클레오티드를 Fc 도메인에 융합시켜 ENPP3 폴리펩티드를 생성시켰다. ENPP3 폴리펩티드는 부착 세포 또는 현탁 세포에서 생산될 수 있다. 안정한 세포주를 확립하기 위해 본 개시의 NPP3 융합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열을 대규모 단백질 생산을 위한 적절한 벡터 내로. 상업적 소스로부터 이용 가능한 다양한 이들 벡터가 있으며, 임의의 벡터가 사용될 수 있다. ENPP3 폴리펩티드는 WO 2017/087936에 확립된 프로토콜에 따라 생산되며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. ENPP1 폴리펩티드는 Albright 등의 2015, Nat Commun. 6:10006에 확립된 프로토콜에 따라 생산되며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[4194] ENPP1 또는 ENPP3의 원하는 폴리펩티드 작제물을 함유하는 적절한 플라스미드는 전기천공 또는 리포펙타민과 같은 확립된 기술을 사용하여 발현 플라스미드 내로 안정적으로 형질감염될 수 있고, 세포는 항생제 선택 하에 성장되어 안정적으로 형질감염된 세포를 위해 강화될 수 있다. 그런 다음, 안정적으로 형질감염된 단일 세포의 클론을 확립하고 원하는 융합 단백질의 고 발현 클론에 대해 스크리닝한다. ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드 발현을 위한 단일 세포 클론의 스크리닝은, 전술한 바와 같은 합성 효소 기질 pNP-TMP를 사용하여 96 웰 플레이트에서 고 처리량 방식으로 달성될 수 있다(*Saunders, 등, 2008, Mol. Cancer Therap. 7(10):3352-62; Albright, 등, 2015, Nat Commun. 6:10006*).

[4195] 스크리닝을 통해 ENPP3 또는 ENPP1 폴리펩티드에 대한 고 발현 클론을 식별하면, ENPP1에 대해 이전에 기술한 진탕 플라스크 또는 생물반응기에서 단백질 생산이 달성될 수 있다(*Albright, 등, 2015, Nat Commun. 6:10006*). ENPP3 또는 ENPP1 폴리펩티드의 정제는 당업계에 공지된 표준 정제 기술의 조합을 사용하여 달성될 수 있다. 이들 기술은 당업계에 잘 알려져 있고, 컬럼 크로마토그래피, 초원심분리, 여과 및 침전과 같은 기술로부터 선택된다. 컬럼 크로마토그래피 정제는 친화도 크로마토그래피, 예컨대 단백질-A 및 단백질-G 수지, 금속 친화도 수지, 예컨대 니켈 또는 구리, 소수성 교환 크로마토그래피, 및 C8-C14 수지를 사용하는 역상 고압 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 달성된다. 이온 교환, 예컨대, 시판되고 있는 수지, 예컨대 Q- 세파로오스(음이온 교환) 및 SP-세파로오스(양이온 교환), 청색 세파로오스 수지 및 청색-세파텍스 수지, 및 수산화인회석 수지를 사용하는 음이온 및 양이온 교환 크로마토그래피가 사용될 수도 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 상업적으로 이용 가능한 S-75 및 S200 Superdex 수지를 사용하는 크기 배제 크로마토그래피가 또한 사용될 수 있다. 단백질을 가용화하고 전술한 크로마토그래피 단계를 위한 선별 배지를 제공하는 데 사용되는 완충액은 단백질 화학 분야 및 과학의 실무자에게 공지된 표준 생물학적 완충액이다.

[4196] 제조에 사용되는 완충액의 일부 예는 당 기술분야에 주지된, 시트르산염, 인산염, 아세테이트, 트리스(하이드록시메밀)아미노메탄, 식염수 완충액, 글리신-HCL 완충액, 카코딜레이트 완충액, 및 바르비탈 나트륨 완충액을 포함한다. 단일 기술, 또는 일련의 기술을 조합하여 사용하고, 적절한 완충액 시스템은 단일 정제 단계 후 쿠마지 염색 폴리아크릴아미드 겔 상에서 ENPP3과 미정제 출발 물질을 나란히 정제하였다. 그런 다음, ENPP3 단백질을 전술한 바와 같은 추가 기술 및/또는 크로마토그래피 단계를 사용하여 추가적으로 정제하여, 적정 pH로 조정된 ~99% 순도와 같은 실질적으로 더 높은 순도에 도달할 수 있으며, 기술된 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 미정제 물질로부터 99% 초과 순도로 정제할 수 있다.

[4197] 정제 후에, ENPP1-Fc 또는 ENPP3-Fc를 Zn2+ 및 Mg2+가 보충된 PBS에 투석하고 (PBSplus), 5 내지 7 mg/ml로 농축시키고, 200-500 μl의 분취량으로 -80℃에서 냉동시켰다. 사용 직전에 분취물을 해동하고, PBSplus에서 희석하여 용액의 특정 활성을 31.25 au/ml(또는 제조에 따라 약 0.7 mg/ml)로 조정하였다.

[4198] **<u>용량 & 투여 방식</u>**

[4199] 또 다른 실시예에서, hsNPP1 또는 hsNPP3은 각각 약 1.0 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg의 NPP1 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg의 NPP3을 함유하는 하나 이상의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시예에서, hsNPP1 또는 hsNPP3은 약 1.0 mg/kg 내지 약 10.0 mg/kg의 NPP1 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 10.0 mg/kg의 NPP3을 함유하는 하나 이상의 투여량으로 투여된다.

[4200] hsNPP1 또는 hsNPP3의 투여량 사이의 기간은 적어도 2일이고, 예를 들어 적어도 3일, 적어도 1주, 2주 또는 1개월로, 더 길 수 있다. 일 실시예에서, 투여는 매주, 2주마다, 또는 매월이다.

[4201] 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3은 정맥내, 피하 또는 복강내와 같은, 임의의 적절한 방식으로 투여될 수 있다.

[4202] 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3은 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 치료제는 비스포스포네이트(Bisphosphonate), 스타틴(Statins), 피브레이트(Fibrates), 니아신(Niacin), 아스피린(Aspirin), 클로피도그렐(Clopidogrel) 및 와파린(warfarin)을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[4203] 일부 실시예에서, 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3 및 추가 치료제는 별개로 투여되고 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시예에서, 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3은 추가 치료제의 투여 전에 투여된다. 일부 실시예에서, 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3은 추가 치료제의 투여 후에 투여된다. 다른 실시예에서, 재조합 hsNPP1 또는 hsNPP3 및 추가 치료제가 함께 투여된다.

[4204] **핵산 투여 및 요법**

[4205] ENPP1 및 ENPP3의 *생체 내* 발현을 위한 바이러스 벡터

[4206] 본 개시 내에서 유용한 폴리펩티드(들)를 암호화하는 핵산은 본원에서 고려되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 유전자 요법 프로토콜에 사용될 수 있다. 관심 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 폴리펩티드(들)를 암호화하는 개선된 작제물이 적절한 유전자 요법 벡터 내에 삽입되고 환자에게 투여될 수 있다.

[4207] 바이러스 벡터와 같은, 벡터가 종래 기술에서 사용되어 유전자를 매우 다양한 상이한 표적 세포 내에 도입하였다. 통상적으로, 벡터는 표적 세포에 노출되어, 원하는 폴리펩티드(예를 들어, 수용체)의 발현으로부터 유용한 치료적 효과 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 비율의 세포에서 형질전환이 일어나도록 할 수 있다. 형질감염된 핵산은 표적화된 세포 각각의 게놈 내에 영구적으로 혼입될 수 있어서, 장기간 지속되는 효과를 제공하거나, 대안적으로, 치료는 주기적으로 반복되어야 할 수 있다. 소정의 실시예에서, (바이러스) 벡터는 본 개시의 폴리펩티드(들)를 암호화하는 유전 물질로 간 세포를 생체 내 형질감염시킨다.

[4208] 다양한 벡터, 바이러스 벡터 및 플라스미드 벡터 모두가 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,252,479호 및 WO 93/07282 참조). 파포바바이러스(papovaviruses), 예컨대 SV40, 우두 바이러스, HSV 및 EBV를 포함하는 헤르페스 바이러스, 및 레트로바이러스를 포함하는, 다수의 바이러스가 유전자 전달 벡터로서 사용되었다. 종래 기술의 많은 유전자 요법 프로토콜은 장애 쥣과 레트로바이러스를 사용하였다. 최근에 발행된 몇몇 특허는 유전자 요법을 수행하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다(예를 들어, 미국 특허 제6,168,916호; 제6,135,976호; 제5,965,541호 및 제6,129,705호 참조). 전술한 특허 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 따라서, NPP1 또는 NPPNPP3 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드와 같은 유전 물질은 VSMC 증식을 치료하기 위해 포유동물에게 도입될 수 있다.

[4209] 소정의 변형된 바이러스가 종종 코딩 서열을 운반하기 위한 벡터로서 사용되는데, 이는 포유동물에게 투여된 후, 바이러스가 세포를 감염시키고 암호화된 단백질을 발현하기 때문이다. 본 개시에 따라 유용한 변형된 바이러스는, 예를 들어, 파보바이러스, 피코나바이러스, 가성광견병 바이러스, 간염 바이러스 A, B 또는 C, 유두종 바이러스, 파포바바이러스(예: 폴리오마 및 SV40) 또는 포진 바이러스(예: 엡스타인-바 바이러스, 수두 대상포진 바이러스(Varicella Zoster Virus), 거대세포바이러스, 대상포진(Herpes Zoster) 및 단순 포진 바이러스 1형 및 2형), RNA 바이러스 또는 레트로바이러스, 예컨대 몰로니 쥣과 백혈병 바이러스 또는 렌티바이러스(즉, 인간 면역결핍 바이러스, 고양이 면역결핍 바이러스, 말 감염성 빈혈 바이러스 등 유래)를 포함하는 바이러스에서 유래한다. 본 개시에 따라 유용한 DNA 바이러스는 다음과 같다: 아데노-연관 바이러스 아데노바이러스, 알파바이러스 및 렌티바이러스.

[4210] 바이러스 벡터는 일반적으로 주사에 의해, 가장 흔히는 정맥내(IV)로 신체에 직접 투여되거나, 특정 조직에 직접 투여되며, 여기서 개별 세포에 의해 흡수된다. 대안적으로, 바이러스 벡터는 환자의 세포의 샘플과 *생체 외*에서 바이러스 벡터를 접촉시킴으로써 투여될 수 있고, 이에 의해 바이러스 벡터가 세포를 감염시키고, 벡터를 함유하는 세포가 이어서 환자에게 반환되도록 한다. 일단 바이러스 벡터가 전달되면, 코딩 서열이 발현되어 기

능적 단백질을 생성한다. 일반적으로, 바이러스 벡터에 의한 세포의 감염 및 형질도입은 다음과 같은 일련의 순차적 사건에 의해 발생한다: 표적 세포의 표면 상의 수용체와 바이러스 캡시드의 상호작용, 세포내이입에 의한 내재화, 세포내 수송, 세포내/프로테아좀 구획을 통한 세포내 수송, 엔도좀 탈출, 핵 유입, 비리온 코팅박리, 및 관심있는 재조합 코딩 서열의 전사 및 발현을 유도하는 바이러스 DNA 이중 가닥 변환. (*Colella 등, Mol Ther Methods Clin Dev. 2017 Dec 1;8:87-104.*).

[4211] 본 개시에 따른 아데노-연관 바이러스 벡터

[4212] AAV는 파보바이러스 과의 데펜도바이러스(Dependovirus) 속에 속하는 바이러스를 지칭한다. AAV 게놈은 대략 4.7 킬로염기 길이이고, 양- 또는 음-센스일 수 있는 선형 단일-가닥 데옥시리보핵산(ssDNA)으로 구성된다. 게놈은 DNA 가닥의 양 말단에 역위 말단 반복(ITR), 및 2개의 개방 해독 프레임(ORF): rep 및 cap을 포함한다. rep 프레임은 AAV 수명 주기에 필요한 비구조적 복제 (Rep) 단백질을 암호화하는 4개의 중첩 유전자로 만들어진다. cap 프레임은 다음의 구조적 VP 캡시드 단백질의 중첩하는 뉴클레오티드 서열을 함유한다: VP1, VP2 및 VP3, 이들은 함께 상호작용하여 20면체 대칭 캡시드를 형성한다.

[4213] 말단 145개 뉴클레오티드는 자가-상보성이며, T-형상 헤어핀을 형성하는 에너지적으로 안정한 분자내 이중체가 형성될 수 있도록 조직된다. 이러한 헤어핀 구조는 바이러스 DNA 복제의 원점으로서 기능하며, 이것이 세포 DNA 중합효소 복합체의 프라이머로서의 역할을 한다. 포유동물 세포에서의 야생형 AAV 감염 후, rep 유전자(즉, Rep78 및 Rep52)가 P5 프로모터 및 P19 프로모터로부터 각각 발현되고, 두 Rep 단백질 모두 바이러스 게놈의 복제에 있어서 기능을 갖는다. rep ORF 내에서의 스플라이싱 이벤트로 인해 실제로 4개의 Rep 단백질(즉, Rep78, Rep68, Rep52 및 Rep40)을 발현시킨다. 그러나, 포유동물 세포에서, Rep78 및 Rep52 단백질을 암호화하는, 스플라이싱되지 않은 mRNA가 AAV 벡터 생산에 충분한 것으로 나타났다. 또한, 곤충 세포에서는, Rep78 및 Rep52 단백질이 AAV 벡터 생산에 충분하다.

[4214] AAV는 헬퍼-의존성 바이러스이며, 즉, 기능적으로 완전한 AAV 비리온을 형성하기 위해 헬퍼 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스, 또는 우두 바이러스)와의 공동-감염을 필요로 한다. 헬퍼 바이러스와의 공동-감염의 부재 시에, AAV는 바이러스 게놈이 숙주 세포 염색체에 삽입되거나 에피솜 형태로 존재하지만, 감염성 비리온이 생산되지 않는 잠복 상태를 확립한다. 이어지는 헬퍼 바이러스에 의한 감염은 통합된 게놈을 "구조"하여, 바이러스 캡시드로 복제되고 패키징될 수 있게 하여, 감염성 비리온을 재구성한다. AAV는 상이한 종의 세포를 감염시킬 수 있지만, 헬퍼 바이러스는 숙주 세포와 동일한 종이어야 한다. 따라서, 예를 들어, 인간 AAV는 개과 아데노바이러스와 공동-감염된 개과 세포에서 복제된다.

[4215] 이종 핵산 서열을 함유하는 감염성 재조합 AAV(rAAV)를 생산하기 위해, 적절한 숙주 세포주는 이종 핵산 서열을 함유하지만, AAV 헬퍼 기능 유전자, rep 및 cap이 결여되어 있는 AAV 벡터로 형질감염될 수 있다. 그런 다음, AAV-헬퍼 기능 유전자는 별도의 벡터 상에 제공될 수 있다. 또한, AAV 생산에 필요한 헬퍼 바이러스 유전자(즉, 부속 기능 유전자)만이 복제-능 헬퍼 바이러스(예: 아데노바이러스, 헤르페스바이러스 또는 우두증)를 제공하기보다는, 벡터 상에 제공될 수 있다.

[4216] 종합적으로, AAV 헬퍼 기능 유전자(즉, rep 및 cap) 및 부속 기능 유전자는 하나 이상의 벡터 상에 제공될 수 있다. 그런 다음, 헬퍼 및 부속 기능 유전자 산물이 숙주 세포에서 발현될 수 있으며, 여기에서 이종 핵산 서열을 함유하는 rAAV 벡터 상에서 트랜스로 작용할 것이다. 그런 다음, 이종 핵산 서열을 함유하는 rAAV 벡터는 야생형(wt) AAV 게놈인 것처럼 복제되고 패키징되며, 재조합 비리온을 형성하게 될 것이다. 생성된 rAAV 비리온으로 환자의 세포가 감염될 때, 이종 핵산 서열은 환자의 세포로 들어가서 발현된다.

[4217] 환자의 세포는 부속 기능 유전자뿐만 아니라 rep 및 cap 유전자가 결여되기 때문에, rAAV는 게놈을 더 복제하여 패키징할 수 없다. 또한, 5개의 rep 및 cap 유전자의 소스가 없으면, wtAAV는 환자의 세포에서 형성될 수 없다.

[4218] AAV 벡터는 일반적으로 rep 및 cap 프레임이 결여되어 있다. 이러한 AAV 벡터는, rep 및 cap 유전자 산물(즉, AAV Rep 및 Cap 단백질)을 인코딩 및 발현하는 벡터로 형질감염된 숙주 세포에 존재할 때 복제되고 감염성 바이러스 입자로 패키징될 수 있으며, 여기서 숙주 세포는 아데노바이러스 개방 해독 프레임 E4orf6으로부터 단백질을 암호화하고 발현하는 벡터로 형질감염되었다.

[4219] 관심 단백질을 포유동물의 세포에 전달하는 것은 먼저 관심 단백질을 암호화하는 DNA를 포함하는 AAV 벡터를 생성한 다음, 상기 벡터를 포유동물에게 투여함으로써 달성된다. 따라서, 본 개시는 관심 폴리펩티드(들)를 암호화하는 DNA를 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 일단 본 개시내용으로 무장되면, 이/이들 폴리펩티드(들)를 암호화하는 DNA를 포함하는 AAV 벡터의 생성이 당해 분야 숙련자에게 명백해질 것이다.

[4220] 일 실시예에서, 본 개시는 포유동물 ENPP1 또는 포유동물 ENPP3을 암호화하는 서열을 포함하는 아데노-연관 바이러스(AAV) 발현 벡터에 관한 것으로, 포유동물에게 투여될 때 벡터는 세포에서 ENPP1 또는 ENPP3 전구체를 발현하되, 상기 전구체는 그의 카르복시 말단에서 ENPP1 또는 ENPP3의 아미노 말단에 융합된 아주로시딘 신호 펩티드를 포함한다. ENPP1 또는 ENPP3 전구체는 IgG Fc 영역 또는 인간 알부민과 같은, 안정화 도메인을 포함할 수 있다. 세포로부터 전구체의 분비 시, 신호 펩티드가 절단되고 효소적으로 활성인 가용성 포유동물 ENPP1 또는 ENPP3이 세포외에서 제공된다.

[4221] AAV 발현 벡터는, 아주로시딘 신호 펩티드 서열 및 엑토뉴클레오티드 피로포스파타아제/포스포디에스테라아제(ENPP1) 폴리펩티드 서열을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 재조합 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 전사 조절 영역을 포함하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 전사 조절 영역을 포함하는 발현 카세트를 포함할 수 있다.

[4222] 일부 실시예에서, 발현 카세트는 프로모터 및 인핸서, 코작(Kozak) 서열 GCCACCATGG, 포유동물 NPP1 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 또는 포유동물 NPP3 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열, 기타 적절한 조절 요소 및 폴리아데닐화 신호를 포함한다.

[4223] 일부 실시예에서, 본 개시에 따른 AAV 벡터의 AAV 재조합 게놈은 rep 개방 해독 프레임 및/또는 cap 개방 해독 프레임이 결여되어 있다.

[4224] 본 개시에 따른 AAV 벡터는 임의의 혈청형으로부터의 캡시드를 포함한다. 일반적으로, AAV 혈청형은 아미노산 및 핵산 수준에서 유의한 상동성의 게놈 서열을 가지며, 동일한 유전적 기능 세트를 제공하고, 실질적으로 동일한 메커니즘을 통해 복제하고 조립한다. 특히, 본 개시의 AAV는 AAV(AAV1), AAV2, AAV3(유형 3A 및 3B 포함), AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, 조류 AAV, 소 AAV, 개 AAV, 말 AAV, 또는 양 AAV의 혈청형 1에 속할 수 있다.

[4225] 상이한 AAV 혈청형의 게놈의 서열의 예는 문헌 또는 GenBank와 같은 공개 데이터베이스에서 확인할 수 있다. 예를 들어, GenBank 등록 번호 NC_001401.2 (AAV2), NC_001829.1 (AAV4), NC_006152.1 (AAV5), AF028704.1 (AAV6), NC_006260.1 (AAV7), NC_006261.1 (AAV8), AX753250.1 (AAV9) 및 AX753362.1 (AAV10).

[4226] 일부 실시예에서, 본 개시에 따른 아데노-연관 바이러스 벡터는 AAV2, AAV5, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 및 AAVrh10 혈청형으로 이루어진 군으로부터 선택된 혈청형으로부터 유래된 캡시드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, AAV의 혈청형은 AAV8이다. 바이러스 벡터가 캡시드 단백질을 암호화하는 서열을 포함하는 경우, 이들은 AAV를 특정 세포 유형 또는 유형으로 유도하거나, 표적화된 벡터를 세포로 전달하는 효율을 증가시키거나, AAV의 정제 또는 검출을 용이하게 하거나, 숙주 반응을 감소시키기 위해 외인성 서열을 포함하도록 변형될 수 있다.

[4227] 소정의 실시예에서, 본 개시의 rAAV 벡터는 여러 필수 DNA 요소를 포함한다. 소정의 실시예에서, 이들 DNA 요소는 AAV ITR 서열, 프로모터/인핸서 요소, 전사 종결 신호, 관심 단백질 또는 이의 생물학적으로 활성인 단편을 암호화하는 DNA의 측부에 위치하는 임의의 필요한 5' 또는 3' 미번역 영역의 적어도 2개의 사본을 포함한다. 본 개시의 rAAV 벡터는 또한 관심 단백질의 인트론의 일부분을 포함할 수 있다. 또한, 선택적으로, 본 개시의 rAAV 벡터는 돌연변이된 관심 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 포함한다.

[4228] 소정의 실시예에서, 벡터는 많은 상이한 세포 유형에서 이종 유전자의 발현을 높은 수준으로 유도할 수 있는 뒤섞인 프로모터를 포함하는 프로모터/조절 서열을 포함한다. 이러한 프로모터는 거대세포바이러스(CMV) 극초기 프로모터/인핸서 서열, 루스 육종 바이러스 프로모터/인핸서 서열 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 소정의 실시예에서, 본 개시의 rAAV 벡터 내의 프로모터/조절 서열은 CMV 극초기 프로모터/인핸서이다. 그러나, 이종 유전자의 발현을 유도하는 데 사용되는 프로모터 서열은 유도성 프로모터, 예를 들어, 이에 한정되지 않지만, 스테로이드 유도성 프로모터일 수도 있거나, 근육 조직 특이적인 골격 a-액틴 프로모터 및 근육 크레아틴 키나제 프로모터/인핸서 등과 같은 그러나 이에 한정되지 않는, 조직 특이적 프로모터일 수 있다.

[4229] 소정의 실시예에서, 본 개시의 rAAV 벡터는 전사 종결 신호를 포함한다. 임의의 전사 종결 신호가 본 개시의 벡터에 포함될 수 있지만, 소정의 실시예에서, 전사 종결 신호는 SV40 전사 종결 신호이다.

[4230] 소정의 실시예에서, 본 개시의 rAAV 벡터는 관심 폴리펩티드, 또는 관심 폴리펩티드의 생물학적으로 활성인 단편을 암호화하는 단리된 DNA 5를 포함한다. 본 개시는 공지되어 있거나 공지되지 않은, 관심 폴리펩티드의 임의의 포유동물 서열을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 본 개시는 인간 이외의 포유동물 유래의 유전자를 포함하는 것으로 해석되어야 하며, 이때 폴리펩티드는 인간 폴리펩티드와 실질적으로 유사한 방식으로 기능

한다. 바람직하게는, 관심 폴리펩티드를 암호화하는 유전자를 포함하는 뉴클레오티드 서열은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 유전자에 대해 약 50% 상동성, 보다 바람직하게는 약 70% 상동성, 보다 더 바람직하게는 약 80% 상동성, 가장 바람직하게는 약 90% 상동성이다.

[4231] 또한, 본 개시는 야생형 단백질 서열의 자연 발생 변이체 또는 재조합적으로 유래된 돌연변이체를 포함하는 것으로 해석되어야 하며, 이러한 변이체 또는 돌연변이체는 이에 의해 암호화된 폴리펩티드를 전장 폴리펩티드로서 치료적으로 유효하게 만들거나, 본 개시의 유전자 요법 방법에서 전장 폴리펩티드보다 훨씬 더 치료적으로 유효하게 만든다.

[4232] 본 개시는 또한 폴리펩티드의 생물학적 활성을 보유하는 DNA 암호화 변이체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 이러한 변이체는 재조합 DNA 기술을 사용하여 변형되었거나 변형될 수 있는 단백질 또는 폴리펩티드를 포함하여서, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 그의 적합성을 강화시키는 추가 특성, 예를 들어, 이에 한정되지 않지만, 변이체가 혈장에서 단백질에 대한 강화된 안정성 및 단백질의 강화된 특이적 활성을 부여하는 것을 단백질 또는 폴리펩티드가 보유하도록 한다. 유사체는 보존적 아미노산 서열 차이에 의해 또는 서열에 영향을 미치지 않는 변형에 의해, 또는 둘 다에 의해 자연적으로 발생하는 단백질 또는 펩티드와 상이할 수 있다. 예를 들어, 보존적 아미노산 변화가 이루어질 수 있으며, 이는 단백질 또는 펩티드의 일차 서열을 변경시키지만, 정상적으로는 그 기능을 변경시키지 않는다.

[4233] 본 개시는 실험 예들에서 예시된 특이적 rAAV 벡터로 한정되지 않으며; 오히려, 본 개시는 AAV-1, AAV-3, AAV-4 및 AAV-6 등에 기반하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적절한 AAV 벡터를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 질환 또는 장애를 갖는 포유동물을 치료 효과를 제공하기에 효과적인 양으로 치료하는 방법이 본 개시에 포함된다.

[4234] 상기 방법은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 rAAV 벡터를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다. 일반적으로, 1회 주사로 투여되는 바이러스 벡터 게놈/포유동물의 수는 약 1x108 내지 약 5 x1016의 범위이다. 바람직하게는, 1회 주사로 투여되는 바이러스 벡터 게놈/포유동물의 수는 약 $1x10^{10}$ 내지 약 $1x10^{15}$이고; 보다 바람직하게는, 1회 주사로 투여되는 바이러스 벡터 게놈/포유동물의 수는 약 5 x 10^{10} 내지 약 5 $x10^{15}$이고; 가장 바람직하게는, 1회 주사로 포유동물에게 투여되는 바이러스 벡터 게놈의 수는 약 5x 10^{10} 내지 5 x 10^{14}이다.

[4235] 본 개시의 방법이 다수 부위 동시 주사, 또는 수 시간(예를 들어, 약 1시간 미만 내지 약 2시간 또는 3시간)에 걸쳐 상이한 부위로 주사하는 것을 포함하는 여러가지 다수 부위 주사를 포함하는 경우, 투여되는 바이러스 벡터 게놈의 총 수는 단일 부위 주사 방법에서 언급된 것과 동일하거나, 그의 일부 또는 배수, 15일 수 있다.

[4236] 본 개시의 rAAV 벡터를 단일 부위 주사로 투여하기 위해, 소정의 실시예에서, 바이러스를 포함하는 조성물은 (예를 들어, 이에 한정되지 않지만, 대상체의 간과 같은) 대상체의 기관 내로 직접 주사된다.

[4237] 포유동물에게 투여하기 위해, rAAV 벡터는 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 약 7.8의 pH에서 HEPES 완충 식염수에 현탁될 수 있다. 다른 유용한 약학적으로 허용 가능한 담체는 글리세롤, 물, 식염수, 에탄올 및 인산염 및 유기산의 염과 같은 약학적으로 허용 가능한 염 용액을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이들 및 다른 약학적으로 허용 가능한 담체의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences(1991, Mack Publication Co., 뉴저지)에 기술되어 있다. 본 개시의 rAAV 벡터는 또한 키트의 형태로 제공될 수 있으며, 키트는, 예를 들어, 건조된 염 제형으로 벡터의 동결 건조된 제조분, 벡터/염 조성물의 현탁을 위한 멸균수 및 벡터의 현탁을 위한 지침 및 포유동물에게 이를 투여하는 것을 포함한다.

[4238] 공개된 출원인 US 2017/0290926 -Smith 등은 그 내용이 그 전체가 참조로서 본원에 통합되며, AAV 벡터가 생성, 전달 및 투여되는 공정을 상세히 기술한다.

[4239] **ENPP1 및 ENPP3 폴리펩티드의 RNA 기반 생체 내 발현**

[4240] 본 개시는 재조합 이중 가닥 RNA 분자(본원에서 설명되는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 dsRNA)의 생산 및 전달을 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 이중 가닥 RNA 입자(dsRP)는 캡시드 또는 코트 단백질에 동봉된 dsRNA 분자를 함유할 수 있다. dsRNA 분자는 바이러스 게놈 또는 게놈의 일부일 수 있으며, 이는 야생형 바이러스 게놈으로부터 유래될 수 있다. RNA 분자는 RNA-의존성 RNA 중합효소(RDRP) 및 캡시드 또는 코트 단백질의 적어도 일부를 형성하는 폴리단백질을 암호화할 수 있다. RNA 분자는 또한 숙주 세포의 세포 성분에 의해 번역되는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 RNA 하위 서열을 함유할 수 있다. dsRP가 숙주 세포 내로 형

질감염될 때, 하위 서열이 숙주 세포의 세포 기계에 의해 번역되어 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 생산할 수 있다.

[4241] 또 다른 측면에서, 본 개시는 숙주 세포에서 단백질 산물을 생산하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 재조합 이중-가닥 RNA 분자(dsRNA) 및 캡시드 또는 코트 단백질을 갖는 dsRP로 숙주 세포를 형질감염시키는 단계를 포함한다. RNA 분자는 RNA-의존성 RNA 중합효소 및 캡시드 또는 코트 단백질의 적어도 일부를 형성하는 폴리단백질을 암호화할 수 있고, dsRP는 숙주 세포에서 복제할 수 있다. RNA 분자는 숙주 세포의 세포 성분에 의해 번역되는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 적어도 하나의 RNA 하위 서열을 갖는다.

[4242] 또 다른 측면에서, 본 개시는 숙주 세포에 의해 번역될 수 있는 RNA 분자를 제공한다. RNA 분자는 본원에서 설명되는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 암호화하는 임의의 RNA 분자일 수 있다. 일 실시예에서, RNA 분자는 RNA-의존성 RNA 중합효소 및 dsRP의 캡시드 또는 코트 단백질의 적어도 일부를 형성하는 폴리단백질을 암호화하고, 선택적으로, 추가 단백질 산물을 암호화하는 RNA의 적어도 하나의 하위 서열을 가질 수 있다.

[4243] dsRP의 생산

[4244] 본 개시의 dsRP는 또한 본 개시의 dsRP를 암호화하거나 dsRP의 유전자를 암호화하는 플라스미드 또는 다른 DNA 분자를 숙주 세포에 제시하는 것에 의해서도 생산될 수 있다. 그런 다음, ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드와 같은 원하는 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 플라스미드 또는 DNA 분자를 숙주 세포 내로 형질감염시키고, 숙주 세포는 본 개시의 dsRP를 생산하기 시작한다. dsRP는 또한 dsRP의 유전자를 암호화하는 RNA 분자를 숙주 세포에 제시함으로써 숙주 세포에서 생산될 수 있다. RNA 분자는 (+)-가닥 RNA일 수 있다.

[4245] 본 개시의 dsRP가 숙주 세포(또는 본 개시의 dsRP의 유전자를 암호화하는 플라스미드, 또는 dsRP의 유전자를 암호화하는 RNA 분자)에 제시되었으면, dsRP는 숙주 세포의 세포 성분을 사용하여 숙주 세포 내에서 생산될 것이다. 따라서, 본 개시의 dsRP는 숙주 세포 내에서 자기-지속되고 숙주 세포 내에서 전파된다. 숙주 세포는, 예를 들어 진핵 세포, 포유동물 세포, 진균 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포, 또는 효모 세포와 같은 임의의 적절한 숙주 세포일 수 있다. 숙주 세포는 본 개시의 재조합 dsRNA 분자 또는 본 개시의 dsRP를 암호화하는 DNA 분자가 숙주 세포에 제시되고 숙주 세포에 의해 흡수된 후에 재조합 dsRP를 전파할 수 있다.

[4246] dsRNA 바이러스 또는 dsRP 생산 방법

[4247] 본 개시는 또한 본 개시의 dsRP를 생산하는 방법을 제공한다. 이중-가닥 또는 단일-가닥 RNA 또는 DNA 분자가 숙주 세포에 제시될 수 있다. 숙주 세포 내에서 dsRNA 분자의 증폭은 많은 유형의 숙주 세포(예를 들어, 효모)에 이미 존재하는 자연 생산 및 조립 공정을 이용한다. 따라서, 본 개시는 본 개시의 단일-가닥 또는 이중-가닥 RNA 또는 DNA 분자를 숙주 세포에 제시함으로써 적용될 수 있으며, 이 분자는 숙주 세포에 의해 흡수되고 숙주 세포의 세포 성분을 사용하여 RNA 하위 서열에 의해 암호화된 재조합 dsRP 및 단백질 또는 펩티드를 생산하는 데 사용된다. 본 개시는 또한 RNA-의존성 RNA 중합효소를 코딩하는 하나 이상의 서열, dsRP의 캡시드 또는 코트 단백질의 적어도 일부를 형성하는 폴리단백질, 및 본원에 개시된 바와 같은 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드와 같은 관심 단백질을 암호화하는 하위 서열을 함유하는 선형 또는 원형 DNA 분자(예: 플라스미드 또는 벡터)를 숙주 세포에 제공함으로써 적용될 수 있다.

[4248] 본 개시의 dsRNA 또는 ssRNA 분자의 제시는, 예를 들어, 본 개시의 RNA 분자를 "네이키드" 또는 미변형 단일-가닥 또는 이중-가닥 RNA로서 숙주 세포에 직접 제시함으로써 임의의 적절한 방식으로 수행될 수 있다. RNA 분자는 임의의 적절한 방법에 의해, 예를 들어 전기천공, 인산칼슘에 대한 숙주 세포의 노출에 의해, 또는 세포막과 융합되어 바이러스 서열을 내부에 침착시키는 리포좀 생산에 의해, 효모, 박테리아 또는 포유동물 숙주 세포 내로 형질감염(또는 형질전환)될 수 있다. 이는 또한 살해 바이러스 또는 이종 dsRNA로부터 숙주 세포 내로 dsRNA를 직접 도입하는 특이적 메커니즘에 의해 수행될 수 있다. 이 단계는 적색 형광 단백질(RFP)과 같은 리포터 시스템을 사용하여, 또는 숙주 세포 게놈 내에서 특이적 구성적 유전자 전사체를 표적화함으로써 최적화될 수 있다. 이는 명백한 표현형을 갖는 표적을 사용함으로써 또는 정량적 역전사효소 PCR(RT-PCR)에 의한 모니터링에 의해 수행될 수 있다.

[4249] 일부 실시예에서, 본 개시의 RNA 분자를 암호화하는 DNA 분자(예: 플라스미드 또는 다른 벡터)가 숙주 세포 내로 도입된다. DNA 분자는 본 개시의 dsRP의 RNA 분자를 코딩하는 서열을 함유할 수 있다. DNA 분자는 dsRP의 전체 게놈 또는 이의 일부분에 대해 암호화될 수 있다. DNA 분자는 추가적 (이종) 단백질 산물을 생산하는 RNA의 적어도 하나의 하위 서열에 대해 추가로 코딩할 수 있다. DNA 서열은 또한 gag 단백질 또는 gag-pol 단백질뿐만 아니라 분자의 발현 및 목적을 지지하는 임의의 필요하거나 바람직한 프로모터 또는 다른 서열을 코딩할 수 있

다. DNA 분자는 선형 DNA, 원형 DNA, 플라스미드, 효모 인공 염색체일 수 있거나, 구체적 적용에 편리한 다른 형태를 취할 수 있다.

[4250] 일 실시예에서, DNA 분자는 연쇄체 및 헤어핀 구조를 생산하기 위한 T7 말단을 추가로 포함할 수 있으며, 이에 따라 숙주 세포에서 바이러스 또는 dsRP 서열의 전파를 허용한다. DNA 분자는 숙주 세포 내로 형질감염되거나 형질전환될 수 있고, 그런 다음, 숙주 세포 기계류를 사용하여, 복제되고 이에 따라 RNA의 적어도 하나의 하위 서열을 갖는 dsRNA 분자를 숙주 세포에 제공한다. 그런 다음, 숙주 세포는 암호화된 원하는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드를 생산할 수 있다. dsRNA는 숙주 세포의 대사 과정 및 기계류를 사용하여, 야생형 바이러스와 동일한 방식으로 패키징될 수 있다. ENPP1 또는 ENPP3 폴리펩티드는 또한 숙주 세포의 대사 과정 및 세포 성분을 사용하여 생산된다.

[4251] Brown 등의 특허 US 10266834은 그 내용이 그 전체가 참조로서 본원에 통합되며, 폴리펩티드를 암호화하는 dsRNA 입자가 생성, 전달 및 투여되는 과정을 상세히 기술한다.

[4252] ENPP1 코팅 스텐트 및 ENPP3 코팅 스텐트

[4253] 스텐트는 일반적으로 신체의 다양한 부위에서 발견되는 개방 내강(예를 들어, 신체의 개구)을 유지하기 위해 사용되는 세장형 구조물로서, 이들 내강을 함유하는 신체 일부가 적절하게 기능할 수 있도록 한다. 스텐트는 종종 동맥이 부분적으로, 그리고 때로는 완전히, 지질, 콜레스테롤, 칼슘, 및 평활근 세포 및 혈소판과 같은 다양한 유형의 세포를 포함할 수 있는 물질로 폐색되는, 혈관 계통의 질환인, 죽상동맥경화증의 치료에 사용된다.

[4254] 신체 내 임의의 내강 내에 위치한 스텐트가 항상 부분 또는 전체 재협착을 방지할 수 있는 것은 아니다. 특히, 스텐트가 경피적 경혈관 혈관성형술(PTA) 후 동맥의 재-협소화를 항상 방지하는 것은 아니다. 일부 경우에, 동맥 또는 정맥 내에 스텐트 자체를 도입하고 제시하게 되면, 스텐트 배치 후 추가 수술이 필요한 내피라 불리는, 예를 들어, 동맥 내벽의 열상과 같은, 외상 또는 조직 손상 영역을 생성할 수 있다.

[4255] 이러한 외상 또는 조직 손상은 혈관 평활근 세포의 동맥 내강으로 이동을 촉발할 수 있는 것으로 여겨지며, 이 평활근 세포는 일반적으로 내피에 의해 동맥 내강으로부터 분리되어 있는데, 여기서 이들은 증식하여 수일 또는 수주 만에, 동맥을 폐색시킬 수도 있는 세포 덩어리를 생성할 수 있다. PTA 이후 때때로 나타나는, 이러한 재-폐색은 재협착의 한 예다. ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 같은 치료제로 스텐트를 코팅하는 것은 혈관 평활근 세포 증식을 예방 및/또는 감소시킬 것으로 기대되며, 이는 결과적으로 재협착의 발생을 감소시키거나 치료하게 된다.

[4256] 일부 실시예에서, 이전에 이식된 비-용출 스텐트의 존재로 인해 환자는 수술을 필요로 하고 그리고/또는 조직 손상을 가지고 있다.

[4257] 일부 실시예에서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제 이외의 치료제를 용출시키는 이전에 이식된 용출 스텐트의 존재로 인해 환자는 수술이 필요로 하고 그리고/또는 조직 손상을 가지고 있다.

[4258] 일부 실시예에서, 조직 손상을 야기한 이전의 스텐트는 제거되고 ENPP1 제제로 코팅된 스텐트로 대체된다.

[4259] 일부 실시예에서, 조직 손상을 야기한 이전의 스텐트는 제거되고 ENPP3 제제로 코팅된 스텐트로 대체된다.

[4260] 일부 실시예에서, 조직 손상을 야기한 이전 스텐트는 제거되지 않고, ENPP1 제제로 코팅된 스텐트는 이전 스텐트에 인접하게 이식된다.

[4261] 일부 실시예에서, 조직 손상을 야기한 이전 스텐트는 제거되지 않고, ENPP3 제제로 코팅된 스텐트는 이전 스텐트에 인접하게 이식된다.

[4262] ENPP1 또는 ENPP3 코팅된 스텐트는 일반적으로 스트럿(strut) 또는 상호 연결된 필라멘트로 만들어진 중공 원통형 구조이다. 스텐트는 일반적으로 스텐트를 압축 상태로 신체를 통해 스텐트 사용 부위로 유도되는 카테터에 부착함으로써 신체 내 사용 부위에 이식된다. 혈관 스텐트는 혈관을 개방하고 혈류를 개선하기 위해 혈관에서 자주 사용된다. 스텐트는, 일단 원하는 부위에 위치되면 내강의 벽을 지지함으로써 내강을 개방 상태로 유지할 수 있게 하는 크기로 팽창될 수 있다. 혈관 스텐트는 전개 부위에 도달할 수 있게 환자의 동맥 또는 정맥을 통해 스텐트가 가이드될 수 있도록 직경을 줄이기 위해 접힐 수 있다. 스텐트는 일반적으로 팽창하는 풍선에 의한 팽창을 위해 풍선의 외측에 결합되거나, 접힌 상태에서 스텐트를 유지하는 와이어 또는 슬리브와 같은 억제장치의 제거 시 자가 팽창한다.

[4263] 혈관 스텐트는 종종 폐색된 동맥 벽을 지지하는 데 필요한 강도를 제공하기 위해 금속으로 만들어진다. 바람직

한 금속 중 2개는 니켈과 티타늄의 니티놀 합금, 및 스테인리스 강이다. 스텐트 제작에 사용될 수 있는 다른 재료는 세라믹, 고분자 및 플라스틱이다. 고분자는 작용기를 갖지 않는 고분자일 수 있다. 대안적으로, 고분자는 작용기를 가지지만, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 반응성인 것은 없을 수 있다. 고분자는 생분해성 고분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 고분자는 폴리하이드록시산, 폴리무수물, 폴리포스파젠, 폴리알킬렌 옥살레이트, 생분해성 폴리아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리포스포에스테르, 폴리오르토카르보네이트, 및 이들의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 포함할 수 있다. 고분자는 단독으로 또는 생분해성 고분자와 조합하여, 생체안정성 고분자를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 고분자는 폴리우레탄, 실리콘, 폴리아크릴레이트, 폴리에스테르, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알코올, 폴리올레핀, 폴리비닐 클로라이드, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 플루오르화 고분자, 생체안정성 폴리아미드, 및 이들의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 포함할 수 있다.

[4264] 약물 분포 패턴에 대한 상이한 스텐트 설계의 효과가 실험적 연구에서 면밀히 조사되었고, 임상시험에서도 시험되었다(*Hwang CW, Wu D, Edelman ER. 2001. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. Circulation, 104: 600-5;&Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, 등 2004. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after Sirolimus-eluting stent implantation. Circulation, 110:3430-4*). 현재까지 다수의 스텐트 설계가 개발되었지만, 다세포 설계만이 현재 가장 흔히 사용되고 있으며; 이들은 "폐쇄 셀" 및 "개방 셀" 구성으로 분류될 수 있다(*Rogers CDK. 2002. Drug-eluting stents: role of stent design, delivery vehicle, and drug selection. Rev Cardiovasc Med, 3(Suppl 5): S10-15.*). 폐쇄 셀 스텐트는 만곡된 혈관 분절 내에 배치될 때 균일한 셀 팽창 및 일정한 셀 간격을 가지며, 이는 보다 균일한 약물 분포를 제공한다(Rogers 2002). 개방 셀 스텐트는 만곡된 분절의 내부 곡률과 외부 곡률 사이의 표면 커버리지에 있어서 더 큰 변동을 갖지만, 덜 균일한 약물 분포를 희생하면서 만곡된 표면에 대한 더 양호한 순응성을 제공한다(Rogers 2002). 현재 스텐트의 대부분은 폐쇄 셀 설계를 사용한다. 약물 전달을 위한 최적의 스텐트 설계는, 복잡한 관상 병변에 도달하기 위한 순응성, 반경방향 지지, 및 유연성을 유지하면서, 배치 후 큰 스텐트 표면적, 작은 셀 간극, 및 최소한의 스트럿 변형을 가질 것이다. 상이한 기하학적 스텐트 구조의 몇몇 예가 Paisal 등에 기술되어 있다 (*Muhammad Sufyan Amir Paisal et al 2017 IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 165 012003*)

[4265] ENPP1 코팅된 스텐트 또는 ENPP3 코팅된 스텐트는 각각 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제의 유효량을 포함하는 코팅 조성물을 적용함으로써 제조된다. 코팅 조성물은 바람직하게는 플라크의 재성장을 억제하거나 재협착을 억제하거나 혈관 평활 세포 증식을 예방하기에 충분한 양의 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제를 포함한다.

[4266] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 코팅 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 1 wt% 내지 약 50 wt%의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 5 wt% 내지 약 30 wt%의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 10 wt% 내지 약 20 wt%의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다.

[4267] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 코팅 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 1 wt% 내지 약 50 wt%의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 5 wt% 내지 약 30 wt%의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 10 wt% 내지 약 20 wt%의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다.

[4268] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1 μg/ml 내지 약 10 mg/ml의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 μg/ml 내지 5 mg/ml의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 500 μg/ml 내지 약 2 mg/ml의 ENPP1 폴리펩티드를 포함한다.

[4269] 관련 실시예에서, 코팅 조성물의 ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1-Fc이다.

[4270] 관련 실시예에서, 코팅 조성물의 ENPP1 폴리펩티드는 ENPP1-알부민이다.

[4271] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1 μg/ml 내지 약 10 mg/ml의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 μg/ml 내지 5 mg/ml의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 500 μg/ml 내지 약 2 mg/ml의 ENPP3 폴리펩티드를 포함한다.

[4272] 관련 실시예에서, 코팅 조성물의 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3-Fc이다.

[4273] 관련 실시예에서, 코팅 조성물의 ENPP3 폴리펩티드는 ENPP3-알부민이다.

[4274] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP1 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 10 μg/μl의 ENPP1 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코

팅 조성물은 약 50 ng/μl 내지 약 5 μg/μl의 ENPP1 mRNA를 포함한다.

[4275] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP1-Fc mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 10 μg/μl의 ENPP1 -Fc mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 50 ng/μl 내지 약 5 μg/μl의 ENPP1-Fc mRNA를 포함한다.

[4276] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP1-알부민 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 10 μg/μl의 ENPP1-알부민 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 50 ng/μl 내지 약 5 μg/μl의 ENPP1-알부민 mRNA를 포함한다.

[4277] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP3 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 5 μg/μl의 ENPP3 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 500 ng/μl 내지 약 2 μg/μl의 ENPP3 mRNA를 포함한다.

[4278] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP3-Fc mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 5 μg/μl의 ENPP3-Fc mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 500 ng/μl 내지 약 2 μg/μl의 ENPP3-Fc mRNA를 포함한다.

[4279] 일 실시예에서, 코팅 조성물은 약 1ng/μl 내지 약 1000 μg/μl의 ENPP3-알부민 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 100 ng/μl 내지 5μg/μl의 ENPP3-알부민 mRNA를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 약 500 ng/μl 내지 약 2 μg/μl의 ENPP3-알부민 mRNA를 포함한다.

[4280] 스텐트는, 스텐트의 생체적합성을 개선하여, 환자에서 알레르기 반응 또는 다른 면역 반응을 야기할 가능성을 낮추기 위해, 생분해성 또는 생체안정성 고분자와 같은 물질로 코팅될 수 있다. 코팅 물질은 또한 스텐트의 강도를 증가시킬 수 있다. 일부 공지된 코팅 물질은 생분해성이거나 생체안정성인 유기산, 이의 유도체, 및 합성 고분자를 포함한다. 생체안정성 코팅 물질은 신체 내에서 분해되지 않으며, 생분해성 코팅 물질은 신체 내에서 분해될 수 있다.

[4281] 코팅 조성물은, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 같은 치료용 분자가 스텐트 표면에 접착하는 것을 보장하고 스텐트 배치 부위에서 치료제를 신체 내로 용출시키는 것을 용이하게 하기 위해 코팅 과정에서 도움을 주는 유효량의 담체를 포함한다. 담체는 액체 담체 또는 고체 담체일 수 있다. 코팅 조성물은 대안적으로 고체 담체 내에 둘 이상의 고형 화합물을 포함할 수 있다. 코팅 조성물은 액체 담체 및 고체 담체 둘 다를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 코팅 조성물은 또한 담체 내에 하나 이상의 유형의 비-고분자 또는 고분자 화합물을 포함할 수 있고, 고체 또는 액체 담체 내에 고분자 물질 및 비-고분자 물질 둘 다를 더 포함할 수 있다.

[4282] 또 다른 실시예에서, 둘 이상의 유형의 생분해성 화합물(고분자 또는 비-고분자)이 함께 배합되어 코팅 조성물에 사용하기 위한 액체 담체를 수득할 수 있다. 생분해성 화합물은 이들이 함께 혼합되기 전에 액체일 수 있으며, 예를 들어 균질한 용액, 혼합물 또는 현탁액을 형성한다. 대안적으로, 생분해성 화합물 중 일부는 다른 액체 생분해성 화합물과 혼합되기 전에 고체일 수 있다. 고체 생분해성 화합물은 바람직하게는 이들이 액체 생분해성 화합물과 혼합될 때 용해되어, 상이한 생분해성 화합물을 함유하는 액체 담체 조성물을 생성한다.

[4283] 또 다른 실시예에서, 코팅 조성물의 생분해성 담체 성분은 고체로, 생물학적 활성 성분 및 코팅 조성물에 포함된 임의의 다른 성분과 혼합될 때 용해된다.

[4284] 담체는 고분자 담체일 수 있다. 일부 고분자 담체는 합성 고분자다. 저장소 기질로서 작용하는 합성 고분자의 예는 폴리-n-부틸 메타크릴레이트, 폴리에틸렌-비닐 아세테이트, 폴리 (락티드-코-Σ-카프로락톤) 공중합체, 피브린(Fibrin), 셀룰로오스, 포스포릴콜린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 용출 스텐트는 치료용 분자가 로딩된 나노캐비티를 함유하는 다공성 300 μm 세라믹 층을 포함한다. 약물 용출 스텐트, 스텐트 구조 및 스텐트 설계의 예는 *Drug-Eluting Stent: A Review and Update, Vasc Health Risk Manag. 2005 Dec; 1(4): 263-276* 및 *Modern Stents: Where Are We Going?, Rambam Maimonides Med J. 2020 Apr; 11(2): e0017*에서 찾을 수 있다.

[4285] 코팅 조성물 중의 담체는 생분해성이거나 생체안정성일 수 있다. 생분해성 고분자는 종종 합성 생분해성 봉합사에 사용된다. 이들 고분자는 폴리하이드록시산을 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 폴리하이드록시 산은 폴리-L-락트산, 폴리-DL-락트산, 폴리글리콜산, 락티드의 동종중합체 및 공중합체를 포함하는 폴리락티드 (락트산의 모든 입체 이성질체, 예를 들어 D-,L-락트산 및 메소 락트산으로 만든 락티드 포함), 폴리락톤, 폴리카프로락톤, 폴리글리콜리드, 폴리파라디옥사논, 폴리 1,4-디옥세판- 2-온, 폴리 1,5-디옥세판-2-온, 폴리 6,6-디메

틸-1, 4-디옥산-2-온, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리하이드록시부테레이트, 폴리트리메틸렌 카보네이트 고분자, 및 전술한 것들의 배합물을 포함한다.

[4286] 본 발명에 사용하기에 적합한 폴리락톤은 폴리(e-카프로락톤)과 같은 폴리카프로락톤, 폴리(d-발레로락톤)과 같은 폴리발레로락톤, 및 폴리(부티로락톤)과 같은 폴리부티로락톤을 포함한다. 사용될 수 있는 다른 생분해성 고분자는 폴리무수물, 폴리포스파젠, 생분해성 폴리아미드, 예컨대 합성 폴리펩티드, 예컨대 폴리리신 및 폴리아스파르트산, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리오르토에스테르, 폴리포스포에스테르, 및 폴리오르토카르보네이트이다. 열거된 고분자들 중 어느 하나의 공중합체 및 배합물이 사용될 수 있다. 괄호의 존재 또는 부재를 제외하고는 동일한 고분자 명칭은 동일한 고분자를 나타낸다.

[4287] 본 발명에 사용하기에 적합한 생체안정성 고분자는, 폴리우레탄, 실리콘, 예컨대 폴리알킬 실록산, 예컨대 폴리디메틸 실록산 및 폴리부틸 메타크릴레이트, 폴리에스테르, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리알킬렌 산화물, 예컨대 폴리에틸렌 산화물 또는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리알코올, 예컨대 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜, 폴리올레핀, 예컨대 폴리-5 에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌-프로필렌) 고무 및 천연 고무, 폴리비닐 클로라이드, 셀룰로오스 및 개질된 셀룰로오스 유도체, 예컨대 레이온, 레이온-트리아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀로판, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 에테르, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 및 하이드록시알킬 셀룰로오스, 플루오르화 고분자, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 (테플론), 및 생체 안정성 폴리아미드, 예컨대 나일론 66 및 폴리카프로락탐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 글루타르알데히드 고정 소 심낭과 같은 고정된 동물 조직 또한 사용될 수 있다. 폴리에스테르 및 폴리아미드는 생분해성이거나 생체안정성일 수 있다. 에스테르 및 아미드 결합은 가수분해에 민감하며, 이는 생분해에 기여할 수 있다.

[4288] 일부 경우에, 코팅 조성물은 비-고분자 담체의 유효량을 추가로 포함한다. 비-고분자 담체는 지방산, 생체적합성 오일, 또는 왁스 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 비-고분자 생분해성 담체의 예는, 소수성 및 생체적합성인 액체인, 액체 올레산, 비타민 E, 땅콩 오일, 및 목화씨 오일을 포함한다. 일부 경우에, 비-고분자 또는 고분자 담체는 실온 및 체온에서 액체일 수 있다. 일부 경우에, 비-고분자 또는 고분자 담체는 실온 및 체온에서 고체, 또는 실온 및 체온에서 액체일 수 있다.

[4289] 또 다른 실시예에서, 고분자 용액은 필름으로 형성될 수 있고, 그런 다음 필름을 스텐트에 적용할 수 있다. 필름을 형성하는 다양한 종래의 방법 중 어느 하나가 사용될 수 있다. 예를 들어, 고분자, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제 및 용매가 바람직하게는 용액 내에 혼합되고, 그런 다음, 매끄럽고 평평한 표면 상에 부어서 용매를 제거하기 위해 용액이 건조된 후에 코팅 필름이 형성되도록 한다. 그런 다음, 필름을 절단하여 필름이 사용될 스텐트에 맞출 수 있다. 그런 다음, 필름은, 예컨대, 랩핑에 의해, 스텐트의 외부 표면에 장착될 수 있다.

[4290] 또 다른 실시예에서, 코팅된 스텐트는 스텐트의 스트럿 상에 균일한 두께의 코팅을 생성시키는 ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 같은 치료제를 포함하는 액체 담체로 스텐트를 분무함으로써 제조된다. 또 다른 실시예에서, 스텐트는, 용액이 스텐트의 스트럿을 완전히 코팅하도록, 담체 및 치료제를 포함하는 코팅 용액에 침지 코팅되거나 침지될 수 있다. 대안적으로, 스텐트는 담체 및 치료제를 포함하는 코팅 용액으로, 예컨대 페인트 브러시로, 도장될 수 있다. 이들 코팅 적용예 각각에서, 스텐트의 외부 및 내부 표면 전부가 바람직하게 코팅되지만, 일부 실시예에서는 표면 중 하나 또는 둘 모두의 부분만이 코팅될 수 있다.

[4291] 전술한 바와 같이, 코팅 조성물은 생리활성 성분 및 생분해성 담체 성분을 포함한다. 바람직하게는, 코팅 조성물은 0.1중량% 내지 100중량%의 생물학적 활성 성분 및 1중량% 내지 99중량%의 생분해성 담체 성분을 포함한다. 보다 바람직하게는, 코팅 조성물은 0.1중량% 내지 50중량%의 생물학적 활성 성분 및 50중량% 내지 99.9중량%의 생분해성 담체 성분을 포함한다. 코팅 조성물은, 생물활성 성분과 담체 성분을 함께 단순히 혼합해서 혼합물, 예를 들어, 용액 또는 현탁액을 형성하는 것을 포함하는 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 대안적으로, 생물활성 성분과 담체 성분은 적절한 용매에서 함께 혼합되고, 코팅이 스텐트에 적용되고, 용매가 제거된다. 바람직하게는, 코팅 조성물은 그의 팽창된 상태에서 스텐트에 적용된다.

[4292] 스텐트 이외에, 본원에 개시된 발명의 측면에 따라 코팅될 수 있는 다른 의료 디바이스의 예는 카테터, 심장 판막, 심박동기 리드, 윤상 성형술 링 및 기타 의료용 이식재를 포함한다. 다른 특정 실시예에서, 코팅된 혈관성형술 풍선 및 다른 코팅된 의료 디바이스가 또한 본원에 개시된 코팅 조성물 중 하나를 포함할 수 있다. 그러나, 스텐트가 바람직하다. 코팅 조성물은, 예를 들어, 코팅 조성물을 스텐트 상에 분무하거나, 코팅 조성물에 스텐트를 침지시키거나, 또는 코팅 조성물로 스텐트를 페인팅하는 것과 같이, 임의의 수의 방식으로 스텐트(또는 다른 의료 장치)에 적용될 수 있다. 바람직하게는, 스텐트는, 충분한 양의 코팅 조성물이 팽창된 스텐트

의 전체 표면을 코팅하기 위해 적용되도록 팽창된(즉, 직경이 확대된) 형태로 코팅된다. 스텐트가 코팅 조성물에 침지될 때, 예컨대 페인트 브러시로 과량의 코팅 조성물을 브러시로 제거하여, 스텐트의 표면 상의 과량의 코팅 조성물이 제거될 수 있다. 이들 코팅 적용예의 각각에서, 바람직하게는 스텐트의 외부 표면 및 내부 표면 둘 다 코팅된다.

[4293] 본원에서 설명되는 코팅 조성물은 바람직하게는 스텐트가 신체에 도입된 후, 적어도 수일 동안, 적어도 수주 동안, 그리고 보다 바람직하게는 수개월 동안 부분적으로 또는 실질적으로 부분적으로, 스텐트 상에 남아서, ENPP1 제제 또는 ENPP3 제제와 같은 치료제를 혈류 내로 서서히 방출한다.

[4294] **약학적 조성물 및 제형**

[4295] 본 개시는 본원에서 설명되는 방법 내에서 본 개시의 폴리펩티드를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 약학적 조성물은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이거나, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 하나 이상의 추가 성분, 또는 이들 중 일부 조합을 추가로 포함할 수 있다. 약학적 조성물의 다양한 성분은 당업계에 주지된 바와 같이 생리학적으로 허용 가능한 염의 형태로, 예컨대 생리학적으로 허용 가능한 양이온 또는 음이온과 조합하여 존재할 수 있다.

[4296] 일 실시예에서, 본 개시의 방법을 실시하는 데 유용한 약학적 조성물은 1 ng/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 투여량을 전달하도록 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 본 개시를 실시하는 데 유용한 약학적 조성물은 1 ng/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 투여량을 전달하기 위해 투여될 수 있다.

[4297] 본 개시의 약학적 조성물 중의 활성 성분, 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료되는 대상체의 정체, 크기, 및 병태에 따라 달라질 것이고, 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 약 0.1% 내지 약 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[4298] 본 개시의 방법에 유용한 약학적 조성물은 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강 내, 협측, 안과, 경막 내, 정맥 내 또는 다른 투여 경로를 위해 적절히 개발될 수 있다. 다른 고려되는 제형은 투사된 나노입자, 리포좀 제제, 활성 성분을 함유하는 재밀봉된 적혈구, 및 면역 기반 제형을 포함한다. 투여 경로(들)는 당해 분야 숙련자에게 쉽게 명백하며, 치료 중인 질환의 유형 및 중증도, 치료 중인 동물 또는 인간 환자의 유형 및 연령 등을 포함하는 임의의 수의 인자에 따라 달라진다.

[4299] 본원에서 설명되는 약학적 조성물의 제형은 약리학 분야에서 알려지거나 이하 개발된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 또는 하나 이상의 다른 부속 성분과 연관되게 하는 단계, 그리고 나서, 필요하거나 바람직한 경우, 원하는 1회분 또는 다회-투여량 단위로 제품을 성형하거나 패키징하는 단계를 포함한다.

[4300] 본원에서 사용되는 바와 같이, "단위 투여량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 이산된 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량과 동일하거나, 예를 들어, 이러한 투여량의 절반 또는 1/3과 같은 이러한 투여량의 편리한 분획이다. 단위 투여 형태는 1일 1회 투여 또는 1일 1회 다회 투여 중 하나일 수 있다(예를 들어, 1일 약 1회 내지 4회 또는 그 이상). 다수의 일일 투여량이 사용될 때, 단위 투여 형태는 각 투여량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[4301] 투여 체계는 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 여러 개의 분할된 투여뿐만 아니라, 시차를 둔 투여가 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 투여량이 연속적으로 주입될 수 있거나, 볼루스 주사일 수도 있다. 또한, 치료 제형의 투여는 치료적 또는 예방적 상황의 긴급성에 의해 표시된 바와 비례해서 증가되거나 감소될 수 있다. 소정의 실시예에서, 대상체에게 본 개시의 화합물을 투여하면 대상체의 혈장 PPi가 정상에 가까운 수준까지 상승하며, 포유동물에서 PPi의 정상 수준은 1-3 μM이다. "정상에 가까운"은 정상의 0-1.2 μM 또는 0-40% 미만 또는 초과, 정상의 30 nM-0.9 μM 또는 1-30%15 미만 또는 초과, 정상의 0-0.6 μM 또는 0-20% 미만 또는 초과, 또는 정상의 0-0.3 μM 또는 0-10% 미만 또는 초과를 지칭한다.

[4302] 인간과 같은, 포유동물과 같은, 환자에게 본 개시의 조성물을 투여하는 것은, 환자의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 기간 동안 투여량으로, 공지된 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하는 데 필요한 치료 화합물의 유효량은 사용된 특정 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 다른 약물, 화합물 또는 화합물과 조합하여 사용된 물질; 치료 중인 환자의 질환 또는 장애의 상태, 연령, 성별, 체중, 병태, 전반적 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에서 잘 알려진 기타 인자 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 최적 치료 반응을 제공하기 위해 투여 체계를 조정할 수 있다. 투여는 치료 화합물의 생물학적 활성에 기초하여 결정되며, 이는 결국 치료 화합물 곡선의 반감기 및 혈장 시간 아래 면적에 따라 달라진다. 본 개시에

따른 폴리퓹티드는 정상 수준에 가깝거나 (1-3 μM) 정상 PPi 수준보다 높은 (30-50% 더 높음) 혈장 PPi의 연속적인 수준을 달성하도록 2일마다, 또는 4일마다, 또는 매주 또는 매월 적절한 시간 간격으로 투여된다. 본 개시의 폴리퓹티드의 치료적 투여는 또한 반감기 또는 치료용 폴리퓹티드가 신체로부터 제거되는 속도에 기초하여 결정될 수 있다. 본 개시에 따른 폴리퓹티드는 ENPP1 또는 ENPP3 폴리퓹티드의 효소 활성의 일정한 수준을 달성하도록 2일마다, 또는 4일마다, 매주 또는 매월의 적절한 시간 간격으로 투여된다.

[4303] 예를 들어, 여러 번의 분할된 투여량이 매일 투여될 수 있거나, 투여량은 치료 상황의 긴급성에 의해 표시된 바와 비례해서 감소될 수 있다. 본 개시의 치료 화합물에 대한 유효 투여량 범위의 비한정적인 예는 약 0.01 및 50 mg/kg의 체중/일이다. 소정의 실시예에서, 본 개시의 치료 화합물의 유효 투여량 범위는 체중의 약 50 ng/kg 내지 500 ng/kg, 바람직하게는 100 ng 내지 300 ng/kg이다. 당해 분야 숙련자라면 관련 인자를 연구하고 과도한 실험 없이 치료 화합물의 유효량에 관한 결정을 내릴 수 있을 것이다.

[4304] 화합물은 매일 수회만큼 빈번하게 환자에게 투여될 수 있거나, 덜 빈번하게, 예컨대 1일 1회, 주 1회, 2주마다 1회, 월 1회, 또는 심지어 덜 빈번하게, 예컨대 수개월에 1회, 또는 심지어 1년에 1회 또는 그 이하로 투여될 수 있다. 일일 투여되는 화합물의 양은, 비한정적인 예에서, 매일, 2일마다, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 또는 5일마다 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2일마다 투여 시, 5 mg/일 투여량이 월요일에 개시될 수 있고, 첫번째 후속 5 mg/일 투여량이 수요일에 투여되고, 두번째 후속 5 mg/일 투여량은 금요일에 투여되는 것 등이다. 투여량의 빈도는 당해 분야 숙련자에게 쉽게 명백하며, 치료 중인 질환의 유형 및 중증도, 및 환자의 유형 및 연령과 같은 임의의 수의 인자에 의존하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 개시의 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여 수준은, 환자에게 독성이 되지 않으면서, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[4305] 의사, 예를 들어, 당해 분야 숙련자인 의사는 필요한 약학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 수준보다 낮은 수준으로 약학적 조성물에 사용된 본 개시의 화합물의 투약을 시작할 수 있고, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[4306] 소정의 실시예에서, 본 개시의 조성물은 1일 1 내지 5회 또는 그 이상의 투여량으로 환자에게 투여된다. 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물은 1일, 2일마다, 3일마다 1회 내지 주 1회, 및 2주마다 1회를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 투여 범위로 환자에게 투여된다. 본 개시의 다양한 조합 조성물의 투여 빈도는 대상체에서 대상체까지 다양하며, 이는 치료 대상 연령, 질환 또는 장애, 성별, 전반적인 건강 및 기타 인자를 포함하지만 이에 한정되지 않는 많은 인자에 따라 달라진다. 따라서, 본 개시는 임의의 특정 투여 체제로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 임의의 환자에게 투여될 정확한 투여량 및 조성물은 환자에 대한 모든 다른 인자를 고려한 참여중인 신체에 의해 결정될 것이다.

[4307] 소정의 실시예에서, 본 개시는 본 개시의 화합물의 치료적 유효량을 단독으로 또는 제2 약학적 제제와 조합하여 보유하는 용기; 및 환자에서 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키기 위해 화합물을 사용하기 위한 지침을 포함하는 포장된 약학적 조성물에 관한 것이다.

[4308] **투여 경로**

[4309] 본 개시의 조성물 중 어느 하나의 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 설하, 경피, 경점막(예를 들어, 설하, 설측, (경)협측, (경)요도, 질(예를 들어, 경- 및 질주위), (내)비강 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여를 포함한다.

[4310] 적절한 조성물 및 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 알약, 겔 캡, 트로슈, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠릿, 매그마, 캔디, 크림, 페이스트, 회반죽, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸 제형, 방광내 투여용 조성물 및 제형 등을 포함한다. 본 개시에 유용할 제형 및 조성물은 본원에서 설명되는 특정 제형 및 조성물에 한정되지 않는다.

[4311] 약학적 조성물의 "비경구 투여"는 대상체의 조직을 물리적으로 뚫는 것 및 조직 내 틈을 통한 약학적 조성물의 투여를 특징으로 하는 임의의 투여 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는, 조성물의 주사에 의한 약학적 조성물의 투여, 수술 절개를 통한 조성물의 적용, 조직 침투성 비-수술적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의한 약학적 조성물의 투여를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특히, 비경구 투여는 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 흉골 내 주사, 및 신장 투석 주입 기술을 포함하지만 이에 한정되지 않는 것으로 고려된다.

[4312] **예**

[4313] 본 개시는 다음의 예시들에 의해 추가로 예시된다. 예시들은 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 어떠한 방식으로도 본 개시를 제한하는 것으로 의도된 것이 아니며 그렇게 해석되어서는 안된다.

[4314] 마우스

[4315] 팁-토 워킹(tip-toe walking)(*ttw/ttw*) 마우스 및 WT 마우스를 다음 실험에 사용하였다. *ttw/ttw* 마우스를 C57BL/6J 배경 상에서 10세대 넘게 교배시키고, 이형접합성 메이팅을 통해 *ttw/ttw* 마우스 및 야생형(WT) 한배새끼(littermate) 대조군(수컷 및 암컷) 동물을 발생시켰다.

[4316] 혈장 채취

[4317] *ttw/ttw* 마우스 및 WT 마우스로부터의 전혈을 (심장 천자에 의함), 트리소듐 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)을 함유하는 주사기에 수집하고 원심분리(1000 X g, 4℃, 20분)에 의해 혈장과 적혈구가 분리될 때까지 얼음 상에서 유지시켰다. 그런 다음, 혈장에서 300,000-kDa 질량 컷오프 필터를 통한 여과(2200 X g, 4℃, 20분)로 혈소판을 고갈시키고, 추가 공정 때까지 -20℃에서 보관하였다.

[4318] 예 1 - WT 및 *ttw/ttw* 마우스에 대한 ENPP1-Fc 투여의 치료적 효과

[4319] 혈관에 대한 손상은 염증 반응 및 내피 활성화를 유도하여, 평활근 세포 증식 및 혈관 내강의 협소화를 초래하는 것으로 알려져 있다. (Exp Mol Med. 2018 Oct 29;50(10):1-12). 기계적 손상의 모델을 생성하기 위해 WT 마우스 및 *ttw/ttw* 마우스에서 경동맥 결찰을 수행한 다음, 손상 부위에서 평활근 세포 증식에 대한 ENPP1-Fc의 효과를 연구하기 위해 사용하였다. 따라서, 실험의 주요 목적은 WT 마우스 및 동형접합성 *ttw/ttw* 마우스에서 근내막 과다형성에 대한 ENPP1-Fc의 치료적 효과를 결정하는 것이었다.

[4320] *ttw/ttw* 및 야생형(WT) 한배 새끼 대조군(수컷 및 암컷) 동물을 이형접합성 교배에 의해 발생시켰다. 새끼들을 생후 3-4주에 이유하고 나서 정상적인 사료 식단에서 유지하였다. 동물들은 유전형에 독립적으로, 이유 중에 블라인드로 번호를 매겼다. 그런 다음 ENPP1 유전자형 분석을 Okawa 등에 기술된 프로토콜에 따라서 꼬리 DNA의 폴리머라아제 연쇄 반응 분석에 의해 수행하였다. (*Okawa A, Nakamura I, Goto S, Moriya H, Nakamura Y, Ikegawa S. Mutation in Npps in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Nature genetics. 1998;19(3):271-3*).

[4321] 좌측 경동맥 결찰 수술은 어린 마우스, 예를 들어 6-8주령 마우스에서 수행할 수도 있다. 좌측 경동맥 결찰 수술은 7주령 WT(n = 5) 및 *ttw/ttw* 마우스(n = 5)에서 수행하였다. 마우스를, 3 부피% 이소플루란에 대해 1 l/분의 초기 산소 농도로, 이소플루란 흡입(Forene®, Abbott GmbH & Co. KG, 비스바덴)으로 마취시키고, 1-1.5 부피% 이소플루란에 대해 0.6 l/분의 산소 농도를 유지하였다. 통각 상실을 위해 카르프로펜을 사용하였다 (피하 주사를 통한 5 mg/kg 체중; Rimadyl®, Pfizer, 독일 베를린). 목의 작은 정중선 절개(small midline incision)를 통해 좌측 경동맥을 노출시키고, 경동맥 분기(carotid bifurcation)로부터 대략 2 mm 근위에서 5-0 나일론 실크 봉합사로 결찰하였다. 모든 동물은 시술에서 잘 회복되었고 뇌졸중 징후를 보이지 않았다.

[4322] 경동맥 결찰 후 7일차에, ENPP1-Fc 또는 비히클을 모델 마우스, 예를 들어 *ttw/ttw* 마우스에 투여한다. 경동맥 결찰 후 7일차에, *ttw/ttw* 마우스에서의 내막 과다형성이 혈관에 존재하지만, I/M 비율은 결찰-후 14일차 *ttw/ttw* 마우스에 비해 7일차에 더 낮다 (내막 면적 및 I/M 비율에 대해 각각 $p<0.001$, 도 6b 및 6c). 따라서, 결찰-후 14일차에, 대조군 마우스에서 동맥 폐색(동맥 내강 차단)이 유의하다.

[4323] ENPP1-Fc가 경동맥 결찰 후에 투여될 경우 치료적 효과가 있는지 여부를 결정하기 위해, 7주령 WT 및 *ttw/ttw* 마우스를 경동맥 결찰을 수행하고 회복하게 했다. 그런 다음, 두 마우스 모두 10 mg/kg 체중으로 비히클(Tris 완충 식염수, pH 7.4/대조군 코호트) 또는 ENPP1-Fc(실험 코호트) 중 하나로 격일로 피하 주사로 치료하였다. ENPP1-Fc 치료(10 mg/kg 체중, 격일로 피하 주사)를 경동맥 결찰 후 7일차에 개시하고, 경동맥이 결찰 후 14일차에 수확될 때까지 7일 동안 계속하였다. 형태학적 분석을 위해 PBS 중 4% 파라포름알데히드로 경동맥을 고정시켰다.

[4324] 연속 절편(각각 5 μm의 절편)을 수집하였다. 결찰된 경동맥의 형태계측 측정을 위해, 결찰 부위의 바로 근위에 있는 절편을 취하였다. 매 다섯 번째 절편을 사용하여, 약 250 μm의 거리에 걸쳐, 결찰 부위로부터 근위에서 동물당 총 12개의 절편(25 μm마다)을 분석하였다. 형태계측 분석은 Elastica van Gieson 염색(Roth, Karlsruhe, 독일)을 사용하여 수행하였다. (절편 개략도는 도 2 참조). ImageJ 소프트웨어를 사용하여 외부 탄성 층, 내부 탄성 층 및 내강 경계의 둘레를 측정하였다. 중막 면적, 내막 면적 및 내막/중막 비율(I/M 비율)을

계산하였다. 모든 마우스로부터의 우측 결찰 안된 경동맥은 VSMC 증식을 유발하는 혈관계에 대한 기계적 손상을 경동맥 결찰이 모방한다고 나타내는 측정 가능한 신내막을 갖지 않았다.

[4325] 통계 분석은 스튜던트 t 검정(평균에 대한 비쌍 2-샘플 검정)을 사용하여 수행하였다. 다수 군에 대한 비교는 단방향 ANOVA를 사용하였고, 이어서 Bonferroni 사후 검정이 이어졌으며, GraphPad Prism 소프트웨어 버전 7로 수행하였다. $p < 0.05$의 확률 값을 유의한 것으로 간주하였다.

[4326] ENPP1 결핍은 *ttw/ttw* 마우스에서 경동맥 결찰 손상 후 신내막 병변 형성을 초래하였으며, 따라서 *ttw/ttw* 마우스는 WT 마우스와 비교했을 때 VSMC 증식 수준이 더 높았다. *ttw/ttw*-마우스 및 WT 마우스의 결찰에서 나온 100 또는 200 μm 미골의 대표적인 염색 절편들은 경동맥 결찰이 내막 과다형성을 유발하여, 내강이 좁아지고, 결찰부에 더 가까운 쪽이 더 심각하게 좁아지고(100 μm), 더 먼 쪽이 덜 심각한 폐색(200 μm)을 갖는 것을 보여주었다(도 3 및 도 5d 참조).

[4327] *ttw/ttw* 마우스에서, 결찰로부터 200 μm 미골의 내강이 거의 완전히 폐색됨에 따라, 내막 과다형성의 정도가 증가하였다. 결찰된 총 경동맥의 순차적 절편에 대한 정량적 분석은 *ttw/ttw* 마우스가 14일 동안 결찰 유도 혈관 리모델링 후 WT 마우스와 비교하여 유의하게 증가된 신내막 증식을 가짐을 나타냈지만(도 5a-c 참조), 중막 면적은 두꺼워지지 않았음을 보여주었다. 이에 상응하여, *ttw/ttw* 마우스의 I/M 비율은 WT 마우스와 비교하여 현저하게 증가하였다. 마우스 자체는 ENPP1 단백질이 결핍되어 있으므로, ENPP1-Fc 투여 시 *ttw/ttw* 마우스에서 VSMC 증식이 감소될 것으로 예상되었다. WT 마우스는 ENPP1 단백질이 결핍되어 있지 않다는 사실에도 불구하고, ENPP1-Fc 투여 시 WT 마우스에서의 VSMC 증식도 감소한 것은 오히려 놀라운 것이었다. 따라서, 실험은 ENPP1 단백질 수준을 정상 생리학적 수준보다 높게 상승시키는 것이 기계적 손상에 의해 야기된 혈액 혈관계에서 VSMC 증식을 감소시키는 치료적 효과를 갖는다는 결정적인 증거를 보여주었다.

[4328] 결과는 재조합 ENPP1-Fc 융합 단백질의 피하 투여가 ENPP1 결핍(*ttw/ttw*) 및 ENPP1-비결핍(WT) 마우스 모두에서 혈관 손상의 마우스 모델에서 내막 과다형성을 치료한다는 것을 입증하였다. 이러한 놀라운 발견은 ENPP1이 수술 조직 손상, 심근경색, 뇌졸중, 심지어 비수술 조직 손상으로 인해 VSMC 증식을 겪는 환자에서 내막 과다형성을 치료하기 위한 치료적 잠재력이 있음을 시사한다.

[4329] 예 2 - WT 및 *ttw/ttw* 마우스에 대한 ENPP1-Fc 투여의 예방적 효과

[4330] 실험의 주요 목적은 WT 마우스 및 동형접합성 *ttw/ttw* 마우스에서 내막 과다형성에 대한 ENPP1-Fc의 예방적 효과를 결정하는 것이다. ENPP1-Fc를 사용한 예방적 치료의 계획은 도 1에 도시되어 있다.

[4331] 이러한 예방적 접근법에서, 두 마우스(WT 및 *ttw/ttw* 마우스)를 경동맥 결찰 전에 7일 동안 치료하고, 수술 또는 경동맥 결찰 후 14일 동안 치료를 계속하였다. 예 I에 개략된 절차에 따라 7주령 WT 및 *ttw/ttw* 마우스에서 좌측 경동맥 결찰 수술을 수행하였다. 그런 다음 예 I에서와 동일한 프로토콜에 따라 경동맥 결찰 후 14일차에 CO_2 흡입을 사용하여 마우스를 안락사시켰다.

[4332] ENPP1이 내막 과다형성에 미치는 예방적 효과를 결정하기 위해, 두 마우스(WT 및 *ttw/ttw* 마우스)를 경동맥 결찰 전에 7일 동안 비히클(대조군 코호트) 또는 ENPP1-Fc(실험 코호트)로 치료하고, 수술 후 14일 동안 치료를 계속하였다.

[4333] 수술 후 14일차에, ENPP1-Fc로 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스 모두는, 비히클로 치료한 마우스와 비교하여 크게 감소된 중막 면적(도 4 a, $p<0.05$ 및 $p<0.01$ 각각), 내막 면적(각각 도 4 b, $p<0.001$) 및 I/M 비율(도 4 c, $p<0.01$ 및 $p<0.001$ 각각)을 나타냈다. ENPP1-Fc로 치료한 *ttw/ttw*-마우스의 내막 및 중막 면적과 I/M 비율은 ENPP1-Fc로 치료한 WT-마우스와 동일한 수준에 근접하였지만 ($p>0.05$), 비히클로 치료한 *ttw/tw*- 마우스는 비히클로 치료한 WT- 마우스와 비교하여 유의하게 증가된 내막 면적 및 I/M 비율을 진행시켰다 (각각 $p<0.01$ 및 $p<0.05$).

[4334] WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스로부터의 경동맥에서의 세포자멸사를 추가로 조사하기 위해, 비히클만으로 치료한 하위 코호트를 21일 동안 결찰된 상태로 두고, 제조사의 지침에 따라 인시츄 세포 사멸 검출 키트(TMR red, Roche Diagnotics GmbH, Penzberg, 독일)를 사용하여 TUNEL 염색을 수행하였다. 음성 대조군의 경우, 염색을 TUNEL 효소 없이 수행하였고; 양성 대조군의 경우, DNAse I등급에 의해 실온에서 10분 동안 샘플 DNA를 분해하였다.

[4335] ENPP1-Fc로 치료한 WT 마우스는 비히클로 치료한 WT 마우스에 비해 크게 감소된 내막 과다형성을 나타냈다. 마찬가지로, ENPP1-Fc로 치료한 *ttw/ttw* 마우스는 비히클로 치료한 *ttw/ttw* 마우스에 비해 크게 감소된 내막 과다형성을 나타냈다. 14일 결찰된 마우스의 조직학적 Elastica van Gieson 염색은, 비히클로 치료한 것보다 ENPP1-

Fc로 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*-마우스에서 훨씬 적은 내막 과다형성을 나타냈으며, ENPP1-Fc로 치료한 *ttw/tw*-마우스는 ENPP1-Fc로 치료한 WT 동물에서 관찰된 정도에 근접하였다 (도 4 g 참조).

[4336] 21일 동안 결찰하고 28일 동안 ENPP1-Fc로 예방적으로 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스는 또한 비히클로 치료한 것과 비교하여 크게 감소된 중막 면적 (도 4 d, $p<0.01$ 각각), 내막 면적 (도 4 e, $p<0.001$ 및 $p<0.01$ 각각) 및 I/M 비율 (도 4fF, $p<0.001$ 및 $p<0.05$ 각각)을 나타냈다. ENPP1-Fc로 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스는 동일한 수준의 신내막 과다형성에 접근하지만, 14일 동안 결찰하고 21일 동안 치료한 WT- 및 *ttw/ttw*- 마우스와 비교했을 때, 내막 증식은 중단되지 않았으며 추가로 진행되었다 (I/M 비율: $p<0.01$ 및 $p<0.05$ 각각).

[4337] 흥미롭게도, 21일 동안 결찰된 비히클 치료 *ttw/ttw*- 마우스의 경동맥은 비히클 치료 WT-마우스의 것보다 더 작은 내막 면적을 가졌다 (도 4 e). 21일 동안 결찰된 비히클 치료된 *ttw/ttw*- 마우스의 경동맥의 조직학적 염색은 내막 면적에서 조직 분해를 드러냈고, 탄성 섬유의 분해를 수반하여(도 7a), 더 작은 내막 면적으로 이어진다. 21일 동안 결찰된 *ttw/ttw*- 마우스의 내막 면적에서, TUNEL 염색은 WT- 마우스에 비해 증가된 양성 염색을 나타냈는데(도 7b), 이는 비히클로 치료한 *ttw/ttw*- 마우스의 결찰된 동맥에서 세포자멸사가 증가함을 나타낸다.

[4338] 비히클 치료 WT 마우스에서 수득된 결찰된 총 경동맥의 I/M 비율뿐만 아니라, 신내막 및 중막 면적에 대한 정량적 분석 결과는 치료 없는 WT 마우스와 유사한 것으로 나타났다. 마찬가지로, 비히클-치료된 *ttw/ttw* 마우스에서 수득된 결찰된 총 경동맥의 I/M 비율뿐만 아니라, 신내막 및 중막 면적은 치료 없는 *ttw/ttw* 마우스와 유사한 것으로 나타났다.

[4339] 피하 ENPP1-Fc를 받는 WT 마우스의 내막 면적은 비히클-치료 WT 마우스와 비교하여 유의하게 감소한 반면, 외부 및 내부 막 사이의 중막 면적은 일정하게 유지되었다. I/M 비율은 비히클로 치료한 WT 마우스와 비교하여 ENPP1-Fc로 치료한 WT 마우스에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈는데(도 4 참조), 이는 경동맥 결찰 전의 ENPP1-Fc의 예방적 치료가 VSMC 증식 수준을 낮춤으로써 보호 효과를 갖는다는 것을 나타낸다.

[4340] 또한, 경동맥 결찰된 *ttw/ttw*- 마우스의 예방적 치료는 치료적 치료와 비교하여 더 많이 내막 면적 및 I/M 비율을 감소시켰다 (참조 도 8b 및 도 8c, $p<0.001$, 둘 다). 따라서, ENPP1 결핍의 맥락에서, ENPP1-Fc 치료는 경동맥 손상의 발병 전에, 즉 가능한 한 빨리 시작될 때 더 효과적이라는 결론을 내릴 수 있다. 한편, 경동맥 결찰된 WT-마우스는 예방적 치료군과 치료적 치료군 간에 내막 및 I/M 비율의 차이를 나타내지 않았다 (도 8b 및 도 8c). 이는 야생형 마우스에서 경동맥 손상 전 또는 후에 시작될 때, 내막 증식을 중단시키기 위한 ENPP1-Fc 치료가 동일하게 효과적임을 시사한다.

[4341] 예 3 - WT 및 *ttw/ttw* 마우스에 대한 ENPP3-Fc 투여의 치료적 효과

[4342] 실험의 주요 목적은 WT 마우스 및 동형접합성 *ttw/ttw* 마우스에서 내막 과다형성에 대한 ENPP3-Fc의 치료적 효과를 결정하는 것이다. ENPP3-Fc는 다른 곳에서 기술된 이전에 확립된 프로토콜을 사용하여 제조된다. 좌측 경동맥 결찰 수술은 예 1에 기술된 프로토콜에 따라 6주령 WT 및 *ttw/ttw* 마우스에서 수행한다.

[4343] ENPP3-Fc가 경동맥 결찰 후에 투여될 경우 치료적 효과가 있을 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 6주령 WT 및 *ttw/ttw* 마우스를 경동맥 결찰을 수행하고 회복하게 한다. 그런 다음, 두 마우스 모두 10 mg/kg 체중으로 비히클(Tris 완충 식염수, pH 7.4/대조군 코호트) 또는 ENPP3-Fc(실험 코호트) 중 하나로 격일로 피하 주사로 치료한다. ENPP3-Fc 치료(10 mg/kg 체중, 격일로 피하 주사)를 경동맥 결찰 후 7일차에 개시하고, 경동맥이 결찰 후 14일차에 수확될 때까지 7일 동안 계속한다. 형태학적 분석을 위해 PBS 중 4% 파라포름알데히드로 경동맥을 고정시킨다.

[4344] 연속 절편(각각 5 μm의 절편)을 수집하고 예 1에 기술된 프로토콜에 따라 분석한다. 통계적 분석은 예 I에 기술된 바와 같이 수행된다. ENPP1 결핍은 *ttw/ttw* 마우스에서 경동맥 결찰 손상 후 신내막 병변 형성을 초래하였으며, 따라서 예 I에서 보이는 바와 같이 *ttw/ttw* 마우스는 WT 마우스와 비교했을 때 VSMC 증식 수준이 더 높았다.

[4345] *ttw/ttw* 마우스에서, 결찰로부터 200 μm 미골의 내강이 거의 폐색됨에 따라, 내막 과다형성의 정도가 증가한다. 결찰된 총 경동맥의 순차적 절편에 대한 정량적 분석은 *ttw/ttw* 마우스가 14일 동안 결찰 유도 혈관 리모델링 후 WT 마우스와 비교하여 유의하게 증가된 신내막 증식을 가짐을 나타낸다.

[4346] 이 돌연변이 마우스는 ENPP1 단백질이 결핍되어 있으므로, ENPP3-Fc 투여 시 *ttw/ttw* 마우스에서 VSMC 증식이 감소될 것으로 예상된다. ENPP3-Fc 투여 시 WT 마우스에서의 VSMC 증식은 감소될 것으로 예상된다. 이러한 결과

는 ENPP3 단백질이 기계적 손상에 의해 야기된 혈액 혈관계에서 VSMC 증식을 감소시키는 것에 의해 치료적 효과를 갖는다는 증거일 것이다.

[4347] 결과는 재조합 ENPP3-Fc 융합 단백질의 피하 투여가 ENPP1 결핍(*ttw/ttw*) 및 ENPP1-비결핍(WT) 마우스 모두에서 혈관 손상의 마우스 모델에서 내막 과다형성을 치료할 수 있다는 것을 입증할 것으로 예상된다. 따라서, ENPP3-Fc이 수술 조직 손상, 심근경색, 뇌졸중, 심지어 비수술 조직 손상으로 인해 야기되는 VSMC 증식을 겪는 환자에서 내막 과다형성을 치료하기 위한 치료제로서 역할을 할 수 있다.

[4348] 예 4 - WT 및 *ttw/ttw* 마우스에 대한 ENPP3-Fc 투여의 예방적 효과

[4349] 실험의 주요 목적은 WT 마우스 및 동형접합성 *ttw/ttw* 마우스에서 내막 과다형성에 대한 ENPP3-Fc의 예방적 효과를 결정하는 것이다. ENPP3-Fc를 사용한 예방적 치료의 계획은 도 1에 도시된 계획과 유사하다.

[4350] 이러한 예방적 접근법에서, 두 마우스(WT 및 *ttw/ttw* 마우스)를 경동맥 결찰 전에 7일 동안 치료하고, 수술 또는 경동맥 결찰 후 14일 동안 치료를 계속한다. 예 I에 개략된 절차에 따라 6주령 WT 및 *ttw/ttw* 마우스에서 좌측 경동맥 결찰 수술을 수행한다. 그런 다음 예 I에서와 동일한 프로토콜에 따라 경동맥 결찰 후 14일차에 CO_2 흡입을 사용하여 마우스를 안락사시킨다.

[4351] ENPP3이 내막 과다형성에 미치는 예방적 효과를 결정하기 위해, 두 마우스(WT 및 *ttw/ttw* 마우스)를 경동맥 결찰 전에 7일 동안 비히클(대조군 코호트) 또는 ENPP3-Fc(실험 코호트)로 치료하고, 수술 후 14일 동안 치료를 계속한다. ENPP3-Fc로 치료한 WT 마우스는 비히클로 치료한 WT 마우스에 비해 크게 감소된 내막 과다형성을 나타낼 것으로 예상된다. 마찬가지로, ENPP3-Fc로 치료한 *ttw/ttw* 마우스는 비히클로 치료한 *ttw/ttw* 마우스에 비해 크게 감소된 내막 과다형성을 나타낼 것으로 예상된다.

[4352] 비히클 치료 WT 마우스에서 수득된 결찰된 총 경동맥의 I/M 비율뿐만 아니라, 신내막 및 중막 면적에 대한 정량적 분석 결과는 치료 없는 WT 마우스와 유사한 것으로 나타낼 것으로 예상된다. 마찬가지로, 비히클-치료된 *ttw/ttw* 마우스에서 수득된 결찰된 총 경동맥의 I/M 비율뿐만 아니라, 신내막 및 중막 면적은 치료 없는 *ttw/ttw* 마우스와 유사한 것으로 나타낼 것으로 예상된다.

[4353] 피하 ENPP3-Fc를 받는 WT 마우스의 내막 면적은 비히클-치료 WT 마우스와 비교하여 유의하게 감소할 것으로 예상되는 반면, 외부 및 내부 막 사이의 중막 면적은 일정하게 유지될 것으로 예상된다. I/M 비율은 비히클로 치료한 WT 마우스와 비교하여 ENPP3-Fc로 치료한 WT 마우스에서 통계적으로 유의한 감소를 나타낼 것으로 예상되는데, 이는 경동맥 결찰 전의 ENPP3-Fc의 예방적 치료가 VSMC 증식 수준을 낮춤으로써 보호 효과를 가질 것을 나타낸다. 따라서, ENPP3-Fc 투여는 경동맥 결찰된 *ttw/ttw* 마우스에 추가하여 경동맥 결찰된 WT 마우스에서 근내막 증식 및 협착을 예방하고 효과적으로 치료할 것으로 예상된다. 이 실험은 경동맥 결찰 이전 및 이후에 ENPP3을 투여하는 것이 WT 마우스에서도 내막 과다형성에 대해 보호한다는 것을 입증할 것으로 기대된다.

[4354] 예 5 - 죽상동맥경화성 혈관 치료를 위한 ENPP1 용출 코팅 스텐트.

[4355] 죽상동맥경화증은 가장 흔한 동맥 혈관의 염증성 질환으로서, 생명을 위협하는 심근경색 또는 허혈성 뇌졸중으로 이어질 수 있다. 실험의 주요 목적은 ENPP1 또는 ENPP1-Fc 용출 스텐트가 신내막 형성 및 염증을 억제하여, 심장 수술 후 출혈성 합병증의 위험을 증가시키는 혈전 및/또는 혈관 폐색을 감소시키는 능력을 결정하는 것이다.

[4356] 임의의 하나의 이론에 구속되지 않고, 이식된 스텐트의 부위에서 ENPP1 또는 ENPP1-Fc의 과발현을 유도하는 것은 스텐트 이식 후, 하나 이상의 (i) 혈소판 활성화의 감소, (ii) 재협착 및 염증 반응의 감소, 및 (iii) VSMC 증식의 감소를 유도할 것으로 예상된다. 이 요법은 ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 내피 세포로 전달하는 것에 기초하며, 이어서 mRNA 번역 후 스텐트 이식재 부위에서 ENPP1 단백질을 발현한다.

[4357] ENPP1 mRNA 생산

[4358] ENPP1 DNA 주형을 함유하는 pcDNA 3.3 플라스미드(Eurofins Genomics GmbH, 독일 에버즈버그)를 제조업체의 지침에 따라 HotStar HiFidelity Polymerase 키트(Qiagen, 독일 힐든)를 사용하여 증폭시킨다. PCR 산물(PCR 사이클러: 독일 웨셀링, 에펜도르프)을 Qiaquick PCR 정제 키트(Qiagen)로 정제한다. 시험관 내 전사된 mRNA가 제조업체의 지침에 따라 MEGAscript1 T7 키트(Ambion, 스코트랜드 글래스고우)로 생성된다.

[4359] mRNA를 변형시키기 위해, 3'-O-Mem7 G(5')ppp(5')G RNA 캡 구조 유사체(New England Biolabs, 독일 프랑크푸르트) 뿐만 아니라, UTP 및 CTP를 각각 치환하는, 슈도우리딘-5'-트리포스페이트 및 5-메틸시티딘-5'-트리포스페

이트(TriLink Biotech, 미국 캘리포니아 샌디에고)을 반응에 첨가한다. RNase 억제를 위해, RNase 억제제(Thermo Scientific, 월트햄) 1 μl를 반응 당 첨가한다. 그런 다음, 시험관 내 전사된 mRNA를 RNeasy 키트(Qiagen)로 정제한다. 정제된 mRNA를 Antarctic Phosphatase 키트(New England Biolabs)를 사용하여 탈인산화하고, RNeasy 키트(Qiagen)로 다시 정제한다. 동일한 절차를 반복하여 eGFP DNA를 사용하여 강화된 녹색 형광 단백질(eGFP) mRNA를 생성시킨다. (*Avci-Adali M, Behring A, Keller T, Krajewski S, Schlensak C, Wendel HP (2014), Optimized conditions for successful transfection of human endothelial cells with in vitro synthesized and modified mRNA for induction of protein expression. J Biol Eng 8: 8*).

[4360] 생성된 ENPP1 mRNA의 기능성을 형질감염된 HEK293 세포에 의한 ATP의 가수분해 후 유리 인산염을 측정함으로써 검증한다. ENPP1 mRNA 형질감염된 HEK293 세포를 진탕 플랫폼(Polymax 1040, Heidolph, 독일 슈와바흐) 상에서 37℃에서 10분 동안 대조군으로서 20 μM ATP(mϕLab, 독일 랑겐펠트) 또는 PBS와 함께 인큐베이션한다. ATP 기질은 효소 생성물 AMP의 축적과 함께, ENPP1의 존재 시에 시간 경과에 따라 분해된다. 다양한 농도의 ATP 기질을 사용하여, ENPP1에 대한 초기 속도를 ATP의 존재 시에 유도하고, 데이터를 효소 속도 상수를 유도하는 곡선에 맞춘다.

[4361] 스텐트 코팅

[4362] 생체 내에서 ENPP1mRNA의 국소 전달 및 내피 세포의 형질감염을 가능하게 하는, 생체활성 스텐트 코팅을 개발하기 위해, 생성된 ENPP1 mRNA를 먼저 더마녹스(thermanox) 플라스틱 슬라이드 상에 코팅한다. 따라서, 스텐트 코팅은 더마녹스 플라스틱 슬라이드(Nunc, Thermo Scientific, 미국)를 사용하여 시뮬레이션된다. 먼저, 웰 당 100.000 HEK293 세포를 12-웰 플레이트 상에 시딩한다.

[4363] 24시간 후, 2 μl의 리포펙타민 뿐만 아니라 10 μg의 ENPP1 mRNA를 50 μl의 Opti-MEM과 혼합하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션한다. 한편, 폴리락틱-코-글리콜산(PLGA)(Evoniks, Darmstadt) 원액(20 mg/ml)으로부터 10 μl를 990 μl 아세트산 에틸(최종 농도 200 μg/ml)에 희석한다. 그런 다음, 200 μl의 PLGA 용액을 형질감염 복합체와 혼합한다.

[4364] 더마녹스 슬라이드를 실온에서 단계별 접근법으로 용액으로 코팅한다. eGFP mRNA와 멸균수를 대조군으로 사용한다. HEK293 세포를, 건조된 슬라이드를 세포 상으로 플레이팅하기 전에 새로운 배지와 함께 공급한다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 24시간, 48시간 및 72시간 동안 슬라이드와 함께 인큐베이션한 다음, FACScan 세포계를 사용하여 분석한다.

[4365] HEK293 세포의 ENPP1 발현은 유세포 계측법을 사용하여 측정하였다. ENPP1 코팅된 더마녹스 슬라이드 노출 세포 및 대조군 세포를 항-ENPP1-플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC) 항체로 염색한다. ENPP1mRNA/PLGA로 덮인 더마녹스 슬라이드로 인큐베이션한 후 HEK293 세포의 유세포 분석 결과는 ENPP1 mRNA가 PLGA 코팅으로부터 방출되는 것을 보여줄 것으로 예상되며, 이에 의해 슬라이드에 노출된 후 24시간, 48시간 및 72시간 후에 ENPP1 발현의 증가가 검출될 것으로 예상된다.

[4366] 대조군 HEK293 세포와 비교했을 때, (리포펙타민 만으로 코팅된 노출된 더마녹스 슬라이드에 노출됨) 0.5-1 μg의 ENPP1 mRNA는 24시간의 노출 후에도 ENPP1 mRNA로 코팅된 더마녹스 슬라이드에 노출된 HEK 세포에서 ENPP1 단백질 발현의 증가를 유도하기에 충분할 것으로 예상된다.

[4367] 임의의 하나의 이론에 구속되지 않고, 스텐트 이식재의 부위에서 발현된 ENPP1은 내막 증식을 예방하고 혈소판 폐색을 감소시켜, 예 1 및 2의 결과에서 보이는 바와 같이 심장 수술 후 출혈성 합병증의 위험을 감소시킬 것으로 본원에서 제안된다.

[4368] 예 5 - 죽상동맥경화성 혈관의 치료를 위한 ENPP1 용출 코팅 스텐트 제조 및 이식

[4369] ENPP1 제제로 코팅된 스텐트를 제조한 다음 관상 동맥에 이식한다. 본 예시에서, 신내막 형성, 재협착 및 염증을 억제하기 위한 ENPP1-코팅된 스텐트의 효능을 결정하기 위해 ENPP1 코팅된 스텐트를 이식하는 데 발육기 돼지 동물 모델을 사용한다.

[4370] **ENPP1 코팅 스텐트 제조**

[4371] 임의의 스텐트가 ENPP1 제제로 코팅될 수 있다. 사용할 스텐트를 판매하는 상업적 공급원의 흔한 예로는 Abbot, Boston Scientific, Medtronic, Alvimedica, Lepu Medical Technology, Cordis, Balton 또는 Biotronik이 있다.

[4372] 예를 들어, 베어 메탈(bare metal) 스텐트와 같은 플레인 스텐트를, ENPP1 mRNA를 포함하는 고분자 필름을 스텐트 내부에 배치함으로써 또는 ENPP1 mRNA 또는 ENPP1 폴리펩티드를 포함하는 고분자 또는 비-고분자 용액을 스텐트 표면 상에 분무해서 ENPP1 코팅된 용출 스텐트로 변환시킬 수 있다.

[4373] ENPP1 고분자 필름의 일부 예가 아래에 도시되어 있으며, ENPP1 고분자 필름이 ENPP1 코팅된 용출 스텐트를 생성하기 위해 스텐트 내부에 배치될 수 있다. 선택적으로, 비-고분자 담체, 예컨대 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일이 용액에 첨가될 수 있어서, 고분자 필름에서 ENPP1 제제의 안정성을 개선할 수 있다.

[4374] (a) ENPP1 제제 코팅 조성물 (A) - 10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 100 μg ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 용액을 유리 플레이트 상에 붓고, 용매를 12-24시간 동안 증발시킨다. 용매가 거의 완전히 제거된 후, ENPP1-로딩된 PCL 필름을 유리 플레이트로부터 제거하여 1.5 cm x 1.5 cm 크기로 절단한다. 그런 다음, 고분자 필름을 포함하는 ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 스테인리스 스텐트 상에 장착한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4375] (b) ENPP1 제제 코팅 조성물 (B) - 10 mg EVA(에틸렌-비닐 아세테이트) 고분자 및 100 μg ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 용액을 유리 플레이트 상에 붓고, 용매를 12-24시간 동안 증발시킨다. 용매가 거의 완전히 제거된 후, ENPP1-mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA) 로딩된 EVA 필름을 유리 플레이트로부터 제거하여 1.5 cm x 1.5 cm 크기로 절단하였다. 그런 다음, 고분자 필름을 포함하는 ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 스테인리스 스텐트 상에 장착한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4376] 분무 용액을 포함하는 ENPP1의 일부 예가 아래에 도시되어 있으며, 분무 용액은 ENPP1 코팅된 용출 스텐트를 생성하기 위해 스텐트 상에 적용될 수 있다. 선택적으로, 비-고분자 담체, 예컨대 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일을 분무 용액에 첨가하여 ENPP1 제제의 안정성을 개선할 수 있다.

[4377] (c) ENPP1 제제 코팅 조성물 (C)- 10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 100 μg ENPP1 mRNA를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 포함하는 100 μl의 고분자 PCL 용액을 반자동화 네뷸라이저 장치를 사용하여 스텐트(6 x 20 mm) 상에 분무한다. 네뷸라이저 분무 시스템은 제어된 속도로 스텐트의 길이를 회전 및 횡단하는 수단을 제공한다. 장치의 횡단 구성요소는 분당 3 ml의 속도로 스텐트에 분무된 폴리카프로락톤 용액을 적용하는 유리 네뷸라이저 시스템을 포함하였다. 일단 적용되면, 고분자 코팅은 60℃ 가열된 공기를 약 5초 동안 인가함으로써 "재유동"된다. 고분자를 재유동시키는 공정은 스텐트 표면에 대한 더 양호한 접착성을 제공한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4378] (d) ENPP1 제제 코팅 조성물 (D)- (C)에서 전술한 바와 같이, 미경화 2-파트 실리콘 고무의 1% 용액을 트리클로로에틸렌에 용해시킨 다음 네뷸라이저 분무 시스템을 사용하여 스텐트에 분무한다. 코팅된 스텐트를 실온에서 15분 동안 건조시켜 트리클로로에틸렌을 증발시킨다. 실리콘 코팅을 가교 결합시키기 위해, 실리콘을 포함하는 코팅된 스텐트를 진공 오븐에서 4시간의 기간 동안 가열한다. 코팅된 스텐트를 오븐에서 제거하여 1시간 동안 냉각시킨다. 100 μg ENPP1 mRNA를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 분무 용액을 포함하는 100 μl 부피의 ENPP1을 각 스텐트의 실리콘 코팅에 적가한다. 가교 결합된 실리콘은 용액을 흡수하고, 이어서 용매는 실온에서 증발하여, 실리콘 내에 포획된 ENPP1 mRNA(또는 ENPP1-Fc mRNA 또는 ENPP1-알부민 mRNA)를 남긴다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다. 이어서, 용매는 실온에서 증발하여, ENPP1 암호화 벡터를 실리콘 내에 포획된 상태로 남긴다.

[4379] (e) ENPP1 제제 코팅 조성물 (E)-10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민 중 어느 하나)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시켜 10 mg/ml의 ENPP1 폴리펩티드 농도에 도달시킨다. ENPP1 폴리펩티드(10 mg/ml)를 포함하는 100 μl의 고분자 PCL 용액을 스텐트(C)에 기술된 바

와 같이 분무한다.

[4380] (f) ENPP1 제제 코팅 조성물 (F)- 실리콘을 포함하는 코팅된 스텐트를 (d)에서 논의된 바와 같이 제조한다. 코팅된 스텐트를 오븐에서 제거하여 1시간 동안 냉각시킨다. ENPP1 폴리펩티드(ENPP1 또는 ENPP1-Fc 또는 ENPP1-알부민)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시켜 10 mg/ml의 ENPP1 폴리펩티드 농도에 도달시킨다. 분무 용액(10 mg/ml)을 포함하는 100 μl 부피의 ENPP1을 각 스텐트의 실리콘 코팅에 적가한다. 가교 결합된 실리콘은 용액을 흡수하고, 이어서 용매는 실온에서 증발하여, 실리콘 내에 포획된 ENPP1 mRNA를 남긴다.

[4381] **동물 모델**

[4382] 25-35 kg의 중량을 갖는 30마리의 4 내지 5개월령 발육기 돼지를 상업적 소스로부터 조달한다. 30개의 스테인리스 스틸 통기구는 Abbot, Boston Scientific, Medtronic, Alvimedica, Lepu Medical Technology, Cordis, Balton 또는 Biotronik과 같은 하나 이상의 상업적 소스로부터 수득한다. 이렇게 수득한 30개의 스테인리스 스틸 스텐트를 코팅을 위해 위에 나타낸 프로토콜에 따라 ENPP1 mRNA로 코팅한다. 대조군 세트로 사용하기 위해 Abbott로부터 30개의 베어 메탈 스텐트(BMS)를 수득한다. 그런 다음, ENPP1 코팅된 스텐트를 산화에틸렌을 사용하여 멸균하고, 압축하고, 풍선 혈관성형술 카테터에 장착한다. 그런 다음, 표준 풍선 혈관성형술 기법을 사용하여 동맥 내 부위에 이를 배치한다.

[4383] 스텐트를 무작위로 할당해서 30마리의 돼지의 좌전 하행, 곡절 또는 우측 관상동맥(동맥당 스텐트 1개)에 배치하고, 돼지당 1개의 코팅된 스텐트가 있다. 그런 다음, 돼지를 75 mg의 클로피도그렐 및 100 mg의 아스피린으로 매일 유지시키고, 각각 7일 및 14일 후에 희생시킨다.

[4384] 스텐트 이식 후 7일 또는 14일차에, 펜토바르비탈 안락사 용액(100 mg/kg)을 정맥내 주사하여 동물을 안락사시키고, 스텐트가 삽입된 관상 동맥을 수확하였다. 동맥을 스텐트의 근위부, 중간부 및 원위부로부터 3 내지 5 mm 분절로 분할하고, 48시간 동안 4% 포르말린에 고정시키고, 파라핀에 포매한다. 절편은 예 1에 기술된 프로토콜에 따라 내막, 중막 면적 및 I/M 비율을 결정하기 위해 조직학 및 형태계측 측정을 받는다. ENPP1 코팅된 스텐트를 받는 돼지로부터 수득된 동맥 절편의 내막 면적은 비-용출 스테인리스 스틸 베어 메시 스텐트를 갖는 돼지의 동맥 절편과 비교하여 상당히 감소될 것으로 예상된다. I/M 비율은 비-용출 스테인리스 스틸 스텐트를 갖는 돼지와 비교하여 ENPP1 코팅된 스텐트를 갖는 돼지의 동맥 절편에서 통계적으로 유의한 감소를 나타낼 것으로 예상된다. 따라서, ENPP1 코팅된 스텐트를 사용하여 ENPP1 제제를 인 시츄 투여하면 손상 부위에서 근내막 증식 및/또는 재협착을 예방하고 효과적으로 치료할 것으로 예상된다.

[4385] 예 6 - 죽상동맥경화성 혈관의 치료를 위한 ENPP3 용출 코팅 스텐트 제조 및 이식

[4386] ENPP3 제제로 코팅된 스텐트를 제조한 다음 관상 동맥에 이식한다. 본 예시에서, 신내막 형성, 재협착 및 염증을 억제하기 위한 ENPP3-코팅된 스텐트의 효능을 결정하기 위해 ENPP3 코팅된 스텐트를 이식하는 데 발육기 돼지 동물 모델을 사용한다.

[4387] **ENPP3 코팅 스텐트 제조**

[4388] 임의의 스텐트가 ENPP3 제제로 코팅될 수 있다. 사용할 스텐트를 판매하는 상업적 공급원의 흔한 예로는 Abbot, Boston Scientific, Medtronic, Alvimedica, Lepu Medical Technology, Cordis, Balton 또는 Biotronik이 있다.

[4389] 예를 들어, 베어 메탈(bare metal) 스텐트와 같은 플레인 스텐트를, ENPP3 mRNA를 포함하는 고분자 필름을 스텐트 내부에 배치함으로써 또는 ENPP3 mRNA 또는 ENPP3 폴리펩티드를 포함하는 고분자 또는 비-고분자 용액을 스텐트 표면 상에 분무해서 ENPP3 코팅된 스텐트로 변환시킬 수 있다.

[4390] ENPP3 고분자 필름의 일부 예가 아래에 도시되어 있으며, ENPP3 고분자 필름이 ENPP3 코팅된 용출 스텐트를 생성하기 위해 스텐트 내부에 배치될 수 있다. 선택적으로, 비-고분자 담체, 예컨대 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일이 용액에 첨가될 수 있어서, 고분자 필름에서 ENPP3 제제의 안정성을 개선할 수 있다.

[4391] (a) ENPP3 제제 코팅 조성물 (A) - 10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 100 μg ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 용액을 유리 플레이트 상에 붓고, 용매를 12-24시간 동안 증발시킨다. 용매가 거의 완전히 제거된 후, ENPP3-로딩된 PCL 필름을 유리 플레이트로부터 제거하여 1.5 cm x 1.5 cm 크기로 절단한다. 그런 다음, 고분자 필름을 포함하는 ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 스테인리스 스텐트 상에 장착한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP3 폴

리펩티드(ENPP3 또는 ENPP3-Fc 또는 ENPP3-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4392] (b) ENPP3 제제 코팅 조성물 (B) - 10 mg EVA(에틸렌-비닐 아세테이트) 고분자 및 100 μg ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 용액을 유리 플레이트 상에 붓고, 용매를 12-24시간 동안 증발시킨다. 용매가 거의 완전히 제거된 후, ENPP3-mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA) 로딩된 EVA 필름을 유리 플레이트로부터 제거하여 1.5 cm x 1.5 cm 크기로 절단하였다. 그런 다음, 고분자 필름을 포함하는 ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 스테인리스 스텐트 상에 장착한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP3 폴리펩티드(ENPP3 또는 ENPP3-Fc 또는 ENPP3-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4393] 분무 용액을 포함하는 ENPP3의 일부 예가 아래에 도시되어 있으며, 분무 용액은 ENPP3 코팅된 용출 스텐트를 생성하기 위해 스텐트 상에 적용될 수 있다. 선택적으로, 비-고분자 담체, 예컨대 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 숙시네이트, 올레산, 땅콩 오일 및 목화씨 오일을 분무 용액에 첨가하여 ENPP3 제제의 안정성을 개선할 수 있다.

[4394] (c) ENPP3 제제 코팅 조성물 (C)- 10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 100 μg ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 포함하는 100 μl의 고분자 PCL 용액을 예 5에서 기술된 바와 같이 반자동화 네뷸라이저 장치를 사용하여 스텐트(6 x 20 mm) 상에 분무한다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP3 폴리펩티드(ENPP3 또는 ENPP3-Fc 또는 ENPP3-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다.

[4395] (d) ENPP3 제제 코팅 조성물 (D)- 예 5에서 전술한 바와 같이, 미경화 2-파트 실리콘 고무의 1% 용액을 트리클로로에틸렌에 용해시킨 다음 네뷸라이저 분무 시스템을 사용하여 스텐트에 분무한다. 코팅된 스텐트를 오븐에서 제거하여 1시간 동안 냉각시킨다. 100 μg ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)을 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시킨다. 분무 용액을 포함하는 100 μl 부피의 ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)을 각 스텐트의 실리콘 코팅에 적가한다. 가교 결합된 실리콘은 용액을 흡수하고, 이어서 용매는 실온에서 증발하여, 실리콘 내에 포획된 ENPP3 mRNA(또는 ENPP3-Fc mRNA 또는 ENPP3-알부민 mRNA)를 남긴다. 50 μg의 벡터 DNA를 사용하여 ENPP3 폴리펩티드(ENPP3 또는 ENPP3-Fc 또는 ENPP3-알부민)를 발현하는 벡터로 코팅된 스텐트를 제조하기 위해 동일한 공정을 반복할 수 있다. 이어서, 용매는 실온에서 증발하여, ENPP3 암호화 벡터를 실리콘 내에 포획된 상태로 남긴다.

[4396] (e) ENPP3 제제 코팅 조성물 (E)-10 mg PCL(폴리 카프로락톤) 고분자 및 ENPP3 폴리펩티드(ENPP3 또는 ENPP3-Fc 또는 ENPP3-알부민 중 어느 하나)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시켜 10 mg/ml의 ENPP3 폴리펩티드 농도에 도달시킨다. ENPP3 폴리펩티드(10 mg/ml)를 포함하는 100 μl의 고분자 PCL 용액을 예 5에 기술된 바와 같이 분무한다.

[4397] (f) ENPP3 제제 코팅 조성물 (F)- 실리콘을 포함하는 코팅된 스텐트를 예 5에서 기술된 바와 같이 제조한다. 코팅된 스텐트를 오븐에서 제거하여 1시간 동안 냉각시킨다. ENPP3 폴리펩티드(ENPP3, ENPP3-Fc, ENPP3-알부민 중 어느 하나)를 실온에서 멸균 이중 증류수에 용해시켜 10 mg/ml의 ENPP3 폴리펩티드 농도에 도달시킨다. 분무 용액(10 mg/ml)을 포함하는 100 μl 부피의 ENPP3을 각 스텐트의 실리콘 코팅에 적가한다. 가교 결합된 실리콘은 용액을 흡수하고, 이어서 용매는 실온에서 증발하여, 실리콘 내에 포획된 ENPP3 폴리펩티드를 남긴다.

[4398] **동물 모델**

[4399] 25-35 kg의 중량을 갖는 30마리의 4 내지 5개월령 발육기 돼지를 예 5에서 기술된 바와 같이 상업적 소스로부터 조달한다. 30개의 스테인리스 스틸 통기구는 상업적 소스로부터 수득한다. 이렇게 수득한 30개의 스테인리스 스틸 스텐트를 코팅을 위해 위에 나타낸 프로토콜에 따라 ENPP3 mRNA로 코팅한다. 대조군 세트로 사용하기 위해 Abbott로부터 30개의 베어 메탈 스텐트(BMS)를 수득한다. 그런 다음, ENPP3 코팅된 스텐트를 산화에틸렌을 사용하여 멸균하고, 압축하고, 풍선 혈관성형술 카테터에 장착한다. 그런 다음, 표준 풍선 혈관성형술 기법을 사용하여 동맥 내 부위에 이를 배치한다.

[4400] 스텐트를 무작위로 할당해서 30마리의 돼지의 좌전 하행, 곡절 또는 우측 관상동맥(동맥당 스텐트 1개)에 배치하고, 돼지당 1개의 코팅된 스텐트가 있다. 그런 다음, 돼지를 75 mg의 클로피도그렐 및 100 mg의 아스피린으로 매일 유지시키고, 각각 7일 및 14일 후에 희생시킨다. 스텐트 이식 후 7일 또는 14일차에, 펜토바르비탈 안락사

용액(100 mg/kg)을 정맥내 주사하여 동물을 안락사시키고, 스텐트가 삽입된 관상 동맥을 수확하였다. 동맥을 스텐트의 근위부, 중간부 및 원위부로부터 3 내지 5 mm 분절로 분할하고, 48시간 동안 4% 포르말린에 고정시키고, 파라핀에 포매한다.

[4401] 절편은 예 1에 기술된 프로토콜에 따라 내막, 중막 면적 및 I/M 비율을 결정하기 위해 조직학 및 형태계측 측정을 받는다. ENPP3 코팅된 스텐트를 받는 돼지로부터 수득된 동맥 절편의 내막 면적은 비-용출 스테인리스 스틸 베어 메시 스텐트를 갖는 돼지의 동맥 절편과 비교하여 상당히 감소될 것으로 예상된다. I/M 비율은 비-용출 스테인리스 스틸 스텐트를 갖는 돼지와 비교하여 ENPP3 용출 스텐트를 갖는 돼지의 동맥 절편에서 통계적으로 유의한 감소를 나타낼 것으로 예상된다. 따라서, ENPP3 코팅된 용출 스텐트를 사용하여 ENPP3 제제를 인 시츄 투여하면 손상 부위에서 근내막 증식 및/또는 재협착을 예방하고 효과적으로 치료할 것으로 예상된다.

[4402] **참조에 의한 통합**

[4403] 본원에 언급된 각각의 모든 미국 및 외국 특허 및 계류 중인 특허 출원 및 공개의 개시내용은 서열 목록 및 도면의 내용과 마찬가지로 그 전체가 참조로서 본원에 구체적으로 통합된다.

[4404] **균등물**

[4405] 당해 분야 숙련자라면 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본원에서 설명되는 특정 실시예의 많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음의 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다. 임의의 복수의 종속 청구항 또는 예에 개시된 실시예들의 임의의 조합은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[4406] **기타 실시예**

[4407] 전술한 설명으로부터, 병리학적 석회화 또는 골화의 존재가 본 개시에 따른 범위 내에 포함되는 것을 특징으로 하는 임의의 질환을 치료하기 위해 상이한 프로모터 또는 인핸서를 갖는 상이한 바이러스 벡터 또는 당업계에 공지된 상이한 세포 유형에서 ENPP1 또는 ENPP3의 기능적 변이체 또는 이들의 조합을 서로 다른 방식으로 발현하기 위한 상이한 신호 서열의 사용을 포함하여, 다양한 용도 및 조건에 채택하기 위해 본원에서 설명되는 개시에 대한 변형 및 수정이 이루어질 수 있음이 명백할 것이다. 본 개시에 따른 다른 실시예는 다음의 청구범위 내에 있다.

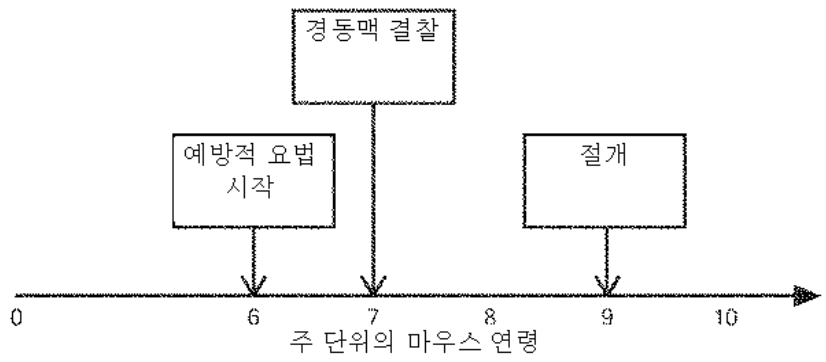
[4408] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 요소 목록의 인용은 그 변수에 대한 정의를 임의의 단일 요소 또는 열거된 요소들의 조합(또는 하위 조합)으로서 포함한다. 본원에서 실시예의 인용은 임의의 단일 실시예로서 또는 임의의 다른 실시예들 또는 이의 일부분들과 조합된 실시예를 포함한다.

[4409] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 본 개시가 속하는 당해 분야 숙련자의 기술 수준을 나타낸다. 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 통합된다.

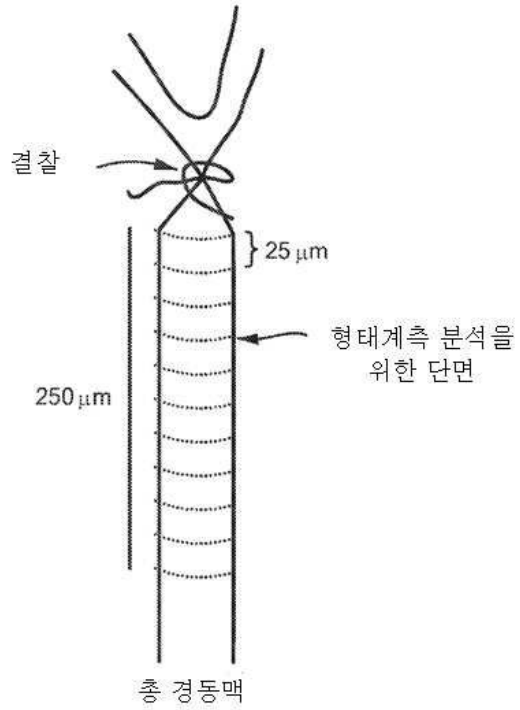
[4410] 다른 실시예는 다음의 청구범위 내에 있다.

도면

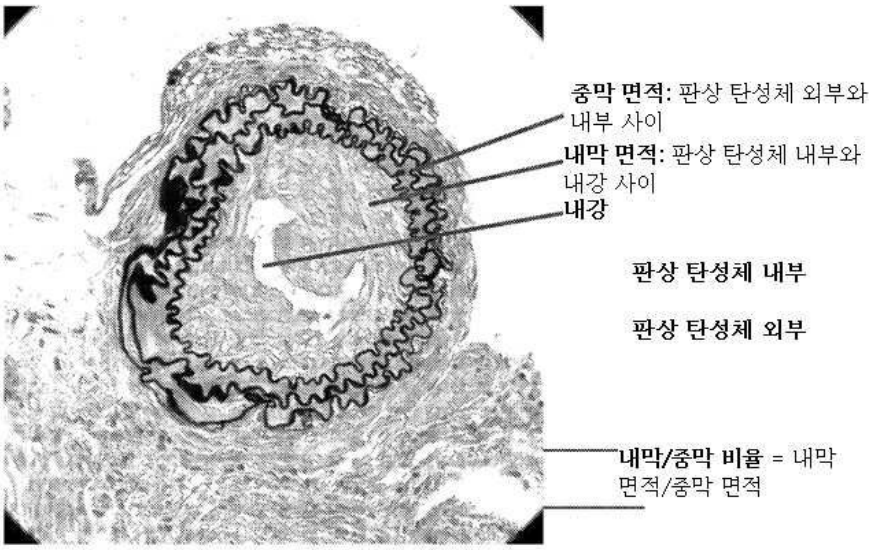
도면1



도면2a

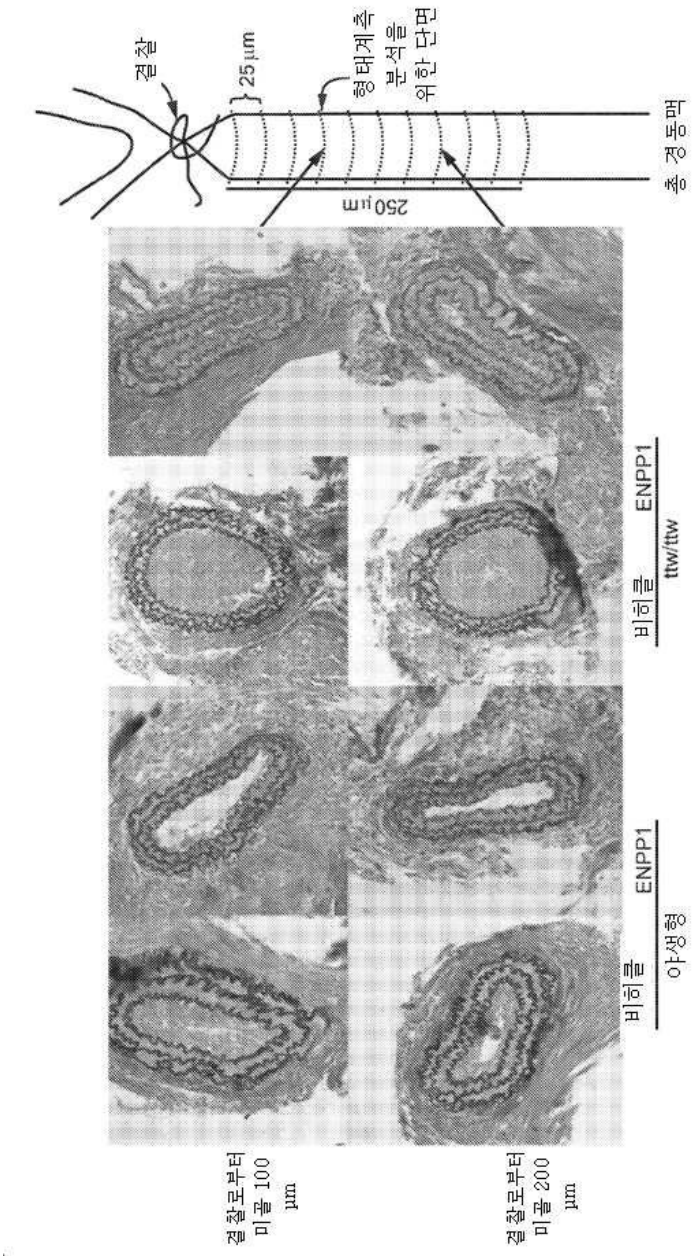


도면2b



Elastica Van Giesson
염색

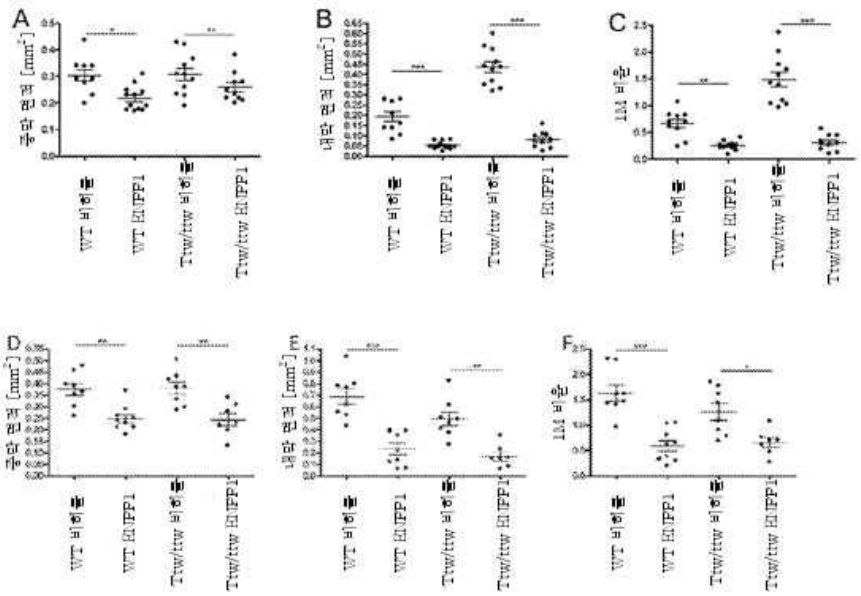
도면3


결절
25 μm
형태계측 분석을 위한 단면
250 μm
층 경동맥
비히클
ENPP1
야생형
비히클
ENPP1
ttw/ttw
결절로부터 미골 100 μm
결절로부터 미골 200 μm

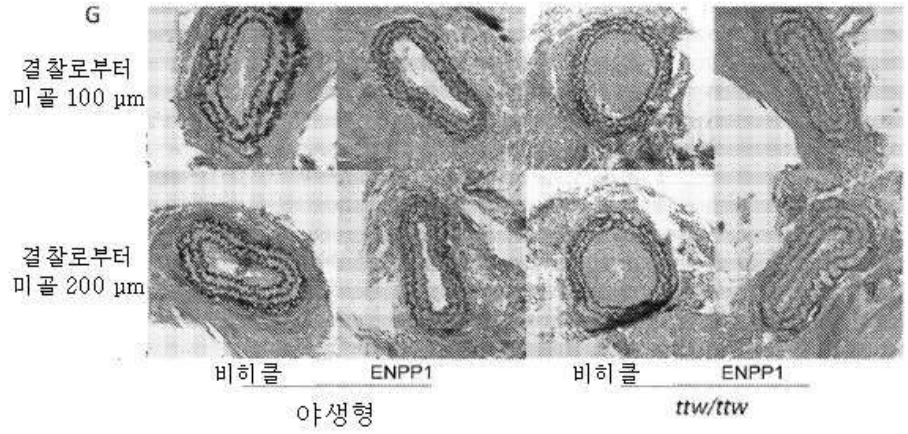
도면4

예방적 (보호용) 치료

경동맥 결찰 7일 전 ENPP1-Fc 치료를 시작하고, 경동맥 결찰 후 14(A-C) 또는 21(D-F)일차에 좌측 경동맥의 연속 절편을 취하였음.

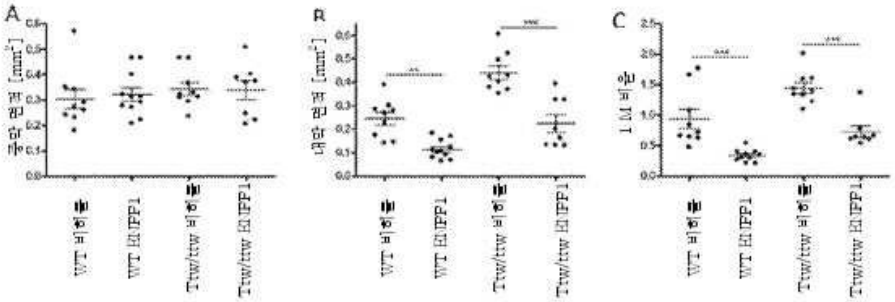


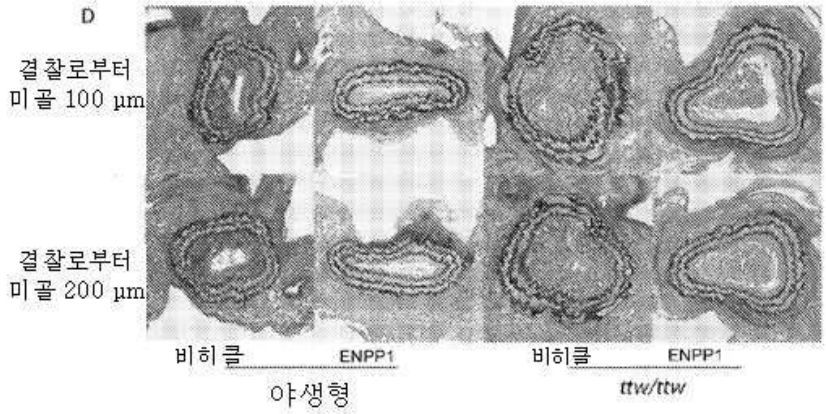
도면4g



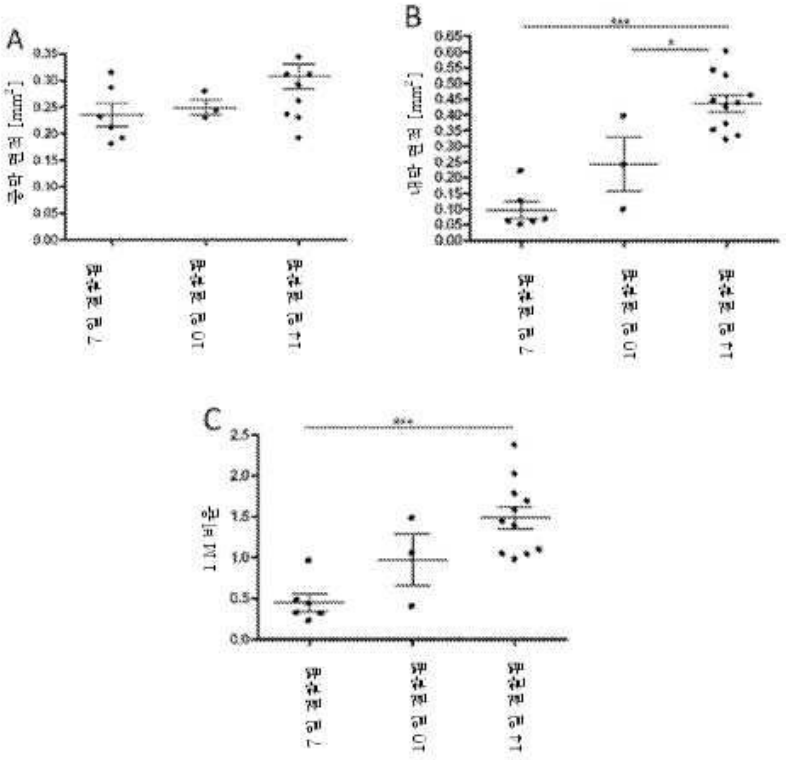
도면5

치료적 치료

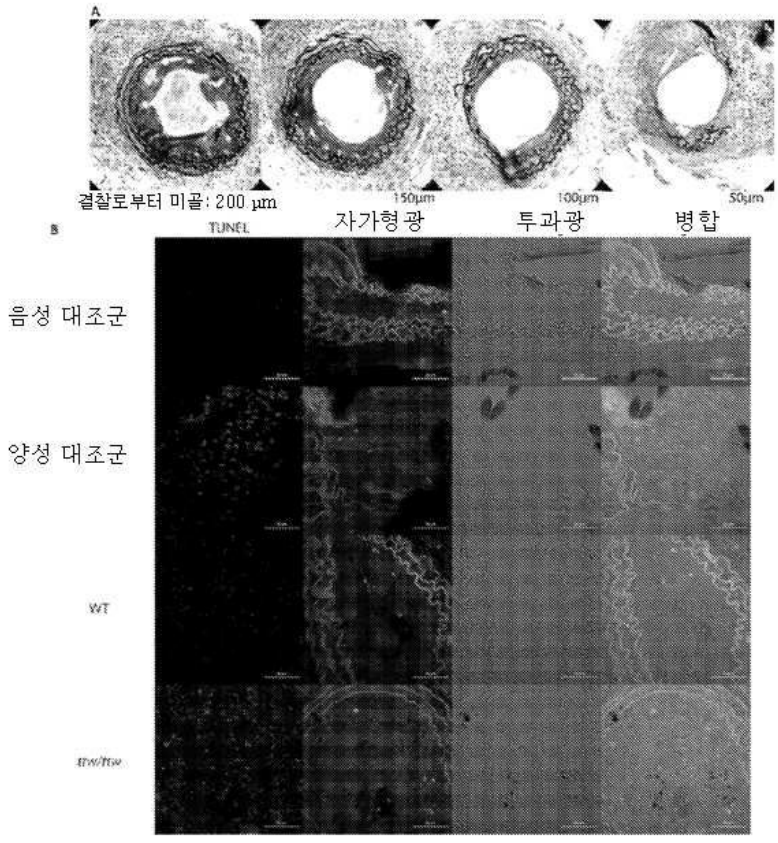

A
B
C
WT 비히클
WT ENPP1
Ttw/ttw 비히클
Ttw/ttw ENPP1


D
결찰로부터
미골 100 μm
결찰로부터
미골 200 μm
비히클
ENPP1
야생형
비히클
ENPP1
ttw/ttw

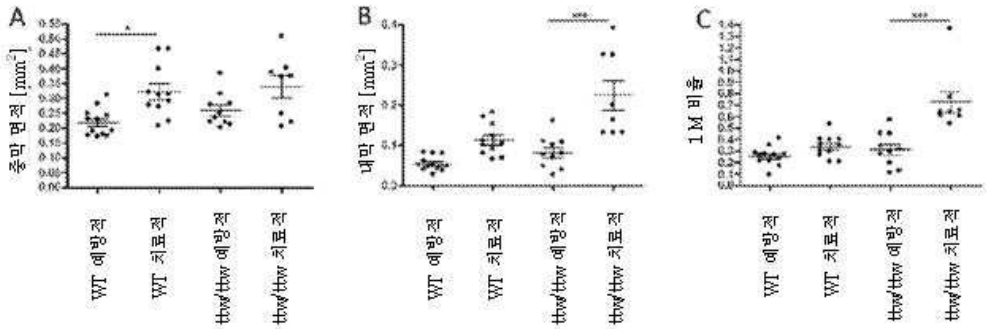
도면6


A
B
C

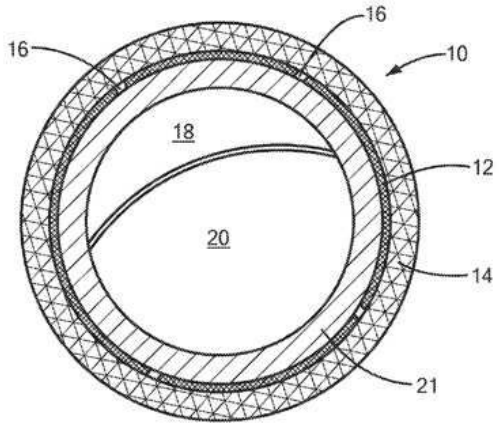
도면7


A
결찰로부터 미골: 200 μm
150μm
100μm
50μm
B
TUNEL
자가형광
투과광
병합
음성 대조군
양성 대조군
WT

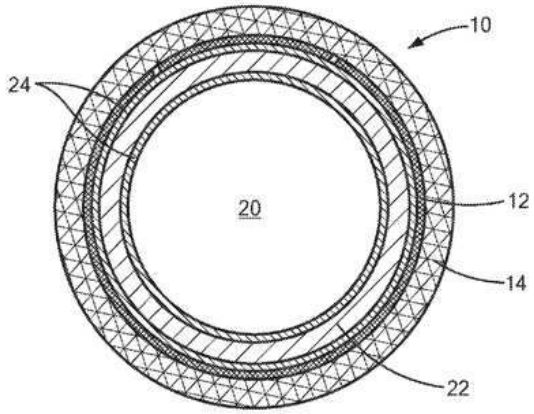
도면8



도면9a



도면9b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Inozyme Pharma, Inc.

Westfaelische Wilhelms-Universitaet Muenster

Rutsch, Frank

Thompson, David

Nitschke, Yvonne

Terkeltaub, Robert

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL PROLIFERATION

<130> 4427-10102

<140> Not Yet Assigned

<141> 2021-05-27

<150> US 63/030,870

<151> 2020-05-27

<160> 72

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 925

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP1 Amino Acid Sequence - Wild Type

<400> 1

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Val Leu Ser Leu
65 70 75 80

Val Leu Ser Val Cys Val Leu Thr Thr Ile Leu Gly Cys Ile Phe Gly
85 90 95

Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys
100 105 110

Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

115 120 125

Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

130 135 140

His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

145 150 155 160

Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys

165 170 175

Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu

180 185 190

Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu

195 200 205

Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

210 215 220

Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys

225 230 235 240

Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr

245 250 255

Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

260 265 270

Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe

275 280 285

Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

290 295 300

Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

305 310 315 320

Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

325 330 335

Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

340 345 350

Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

355 360 365

Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

370 375 380

Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

385 390 395 400

Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

405 410 415

Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

420 425 430

Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

435 440 445

Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

485 490 495

Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

500 505 510

Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

515 520 525

Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

530 535 540

Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

545 550 555 560

Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu

565 570 575

Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

580 585 590

His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val

595 600 605

His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu
610 615 620
Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr

625 630 635 640
Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr
645 650 655
Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys
660 665 670
Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu
675 680 685
Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser

690 695 700
Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu
705 710 715 720
Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser
725 730 735
Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile
740 745 750
Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser

755 760 765
Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr
770 775 780
Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp
785 790 795 800
Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys
805 810 815
Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

820 825 830
Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys
835 840 845
Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

850 855 860

Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

865 870 875 880

Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

885 890 895

Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

900 905 910

Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp

915 920 925

<210> 2

<211> 1077

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Azurocidin-ENPP1-FC

<220><221> SIGNAL

<222> (19)..(20)

<223> Cleavage point of the signal sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (852)..(1078)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 2

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

Ser Arg Ala Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly

20 25 30

Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys

35 40 45

Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu

50 55 60

Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg

65 70 75 80

Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly

85 90 95

Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp

100 105 110

Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly

115 120 125

Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala

130 135 140

Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu

145 150 155 160

Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr

165 170 175

Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu

180 185 190

Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala

195 200 205

Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys

210 215 220

Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly

225 230 235 240

Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro

245 250 255

Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile

260 265 270

Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His

275 280 285

Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr

290 295 300

Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly

305 310 315 320

Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg

325 330 335

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

370 375 380
Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu
385 390 395 400
Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe
405 410 415
Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu
420 425 430
Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu

435 440 445
Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser
450 455 460
Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly
465 470 475 480
Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys
485 490 495
Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser

500 505 510
Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys
515 520 525
Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp
530 535 540
Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe
545 550 555 560
Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His

565 570 575
Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr

580 585 590

Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp

595 600 605

Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser

610 615 620

Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile

625 630 635 640

Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys

645 650 655

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

660 665 670

Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr

675 680 685

Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg

690 695 700

Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val

705 710 715 720

Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg

725 730 735

Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His

740 745 750

Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu

755 760 765

His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr

770 775 780

Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val

785 790 795 800

Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His

805 810 815

Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp

820 825 830

Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Leu
835 840 845
Ile Asn Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
850 855 860
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
865 870 875 880
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

885 890 895
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
900 905 910
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
915 920 925
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
930 935 940
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

945 950 955 960
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
965 970 975
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
980 985 990
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
995 1000 1005
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

1010 1015 1020
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
1025 1030 1035
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
1040 1045 1050
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
1055 1060 1065
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1070 1075

<210> 3

<211> 1468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Azurocidin-ENPP1-Alb

<220><221> SIGNAL

<222> (19)..(20)

<223> Cleavage point of the signal sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (852)..(1469)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 3

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly
20 25 30

Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys
35 40 45

Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu
50 55 60

Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg
65 70 75 80

Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly
85 90 95

Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp
100 105 110

Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly
115 120 125

Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala
130 135 140

Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu

145 150 155 160

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

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

Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr
290 295 300
Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly
305 310 315 320
Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg
325 330 335
Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser
340 345 350

Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn
355 360 365
Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val
370 375 380
Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu
385 390 395 400

Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe
405 410 415

Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu
420 425 430

Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu
435 440 445

Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser
450 455 460

Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly
465 470 475 480

Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys
485 490 495

Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser
500 505 510

Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys
515 520 525

Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp
530 535 540

Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe
545 550 555 560

Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His
565 570 575

Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr
580 585 590

Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp
595 600 605

Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser
610 615 620

Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile
625 630 635 640

Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys

645 650 655

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

660 665 670

Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr

675 680 685

Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg

690 695 700

Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val

705 710 715 720

Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg

725 730 735

Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His

740 745 750

Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu

755 760 765

His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr

770 775 780

Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val

785 790 795 800

Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His

805 810 815

Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp

820 825 830

Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Leu

835 840 845

Ile Asn Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly

850 855 860

Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu

865 870 875 880

Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu

885 890 895

Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu
900 905 910
His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val
915 920 925

Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe
930 935 940
Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu
945 950 955 960
Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe
965 970 975
Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro
980 985 990

Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe
995 1000 1005
Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
1010 1015 1020
Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile
1025 1030 1035
Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr
1040 1045 1050

Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val
1055 1060 1065
Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg
1070 1075 1080
Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro
1085 1090 1095
Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr
1100 1105 1110

Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala
1115 1120 1125
Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala

1130 1135 1140

Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu

1145 1150 1155

Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro

1160 1165 1170

Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

1175 1180 1185

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

1190 1195 1200

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

1205 1210 1215

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys

1220 1225 1230

Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu

1235 1240 1245

Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys

1250 1255 1260

Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln

1265 1270 1275

Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser

1280 1285 1290

Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly

1295 1300 1305

Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

1310 1315 1320

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His

1325 1330 1335

Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly

1340 1345 1350

Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp

1355 1360 1365

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe
1370 1375 1380
His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys
1385 1390 1395
Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala
1400 1405 1410

Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe
1415 1420 1425
Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser
1430 1435 1440
Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
1445 1450 1455
Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
1460 1465

<210> 4
<211> 1594
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Azurocidin-ENPP1
<220><221> SIGNAL
<222> (19)..(20)
<223> Cleavage point of the signal sequence
<400> 4
Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15
Ser Arg Ala Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly
20 25 30
Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys
35 40 45

Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu
50 55 60
Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg

65 70 75 80

Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly

85 90 95

Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp

100 105 110

Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly

115 120 125

Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala

130 135 140

Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu

145 150 155 160

Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr

165 170 175

Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu

180 185 190

Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala

195 200 205

Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys

210 215 220

Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly

225 230 235 240

Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro

245 250 255

Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile

260 265 270

Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His

275 280 285

Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr

290 295 300

Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly

305 310 315 320

Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg
325 330 335
Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser
340 345 350
Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn
355 360 365

Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val
370 375 380
Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu
385 390 395 400
Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe
405 410 415
Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu
420 425 430

Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu
435 440 445
Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser
450 455 460
Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly
465 470 475 480
Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys
485 490 495

Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser
500 505 510
Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys
515 520 525
Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp
530 535 540
Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe
545 550 555 560

Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His

565 570 575

Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr

580 585 590

Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp

595 600 605

Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser

610 615 620

Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile

625 630 635 640

Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys

645 650 655

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

660 665 670

Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr

675 680 685

Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg

690 695 700

Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val

705 710 715 720

Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg

725 730 735

Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His

740 745 750

Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Ala Pro

755 760 765

Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg

770 775 780

Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn

785 790 795 800

Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp

805 810 815

Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu
820 825 830
Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn
835 840 845
Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys
850 855 860
Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro
865 870 875 880

Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr
885 890 895
Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr
900 905 910
Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn
915 920 925
His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile
930 935 940

Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys
945 950 955 960
Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp
965 970 975
Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro
980 985 990
Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met
995 1000 1005

Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu
1010 1015 1020
Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr
1025 1030 1035
Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro
1040 1045 1050
Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met

1055 1060 1065

Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg
1070 1075 1080
Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly
1085 1090 1095
Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val
1100 1105 1110
Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro
1115 1120 1125

Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile
1130 1135 1140
Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro
1145 1150 1155
Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser
1160 1165 1170
Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln
1175 1180 1185

Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe
1190 1195 1200
His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val
1205 1210 1215
Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe
1220 1225 1230
Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu
1235 1240 1245

Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu
1250 1255 1260
Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val His
1265 1270 1275
Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu
1280 1285 1290

Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln
1295 1300 1305

Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His
1310 1315 1320
Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn
1325 1330 1335
Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser
1340 1345 1350
Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg
1355 1360 1365

Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln
1370 1375 1380
Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr
1385 1390 1395
Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln
1400 1405 1410
Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr
1415 1420 1425

Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg
1430 1435 1440
Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn
1445 1450 1455
Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp
1460 1465 1470
Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val
1475 1480 1485

Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val
1490 1495 1500
Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu
1505 1510 1515
Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

1520 1525 1530

Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu

1535 1540 1545

Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His

1550 1555 1560

Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser

1565 1570 1575

Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

1580 1585 1590

Asp

<210> 5

<211> 888

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP2 Amino Acid Sequence - Wild Type

<400> 5

Met Ala Arg Arg Ser Ser Phe Gln Ser Cys Gln Ile Ile Ser Leu Phe

1 5 10 15

Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala His Arg

20 25 30

Ile Lys Arg Ala Glu Gly Trp Glu Glu Gly Pro Pro Thr Val Leu Ser

35 40 45

Asp Ser Pro Trp Thr Asn Ile Ser Gly Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe

50 55 60

Glu Leu Gln Glu Ala Gly Pro Pro Asp Cys Arg Cys Asp Asn Leu Cys

65 70 75 80

Lys Ser Tyr Thr Ser Cys Cys His Asp Phe Asp Glu Leu Cys Leu Lys

85 90 95

Thr Ala Arg Gly Trp Glu Cys Thr Lys Asp Arg Cys Gly Glu Val Arg

100 105 110

Asn Glu Glu Asn Ala Cys His Cys Ser Glu Asp Cys Leu Ala Arg Gly

115 120 125

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

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

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

Phe Gly Pro Glu Met Thr Asn Pro Leu Arg Glu Ile Asp Lys Ile Val
325 330 335
Gly Gln Leu Met Asp Gly Leu Lys Gln Leu Lys Leu His Arg Cys Val
340 345 350
Asn Val Ile Phe Val Gly Asp His Gly Met Glu Asp Val Thr Cys Asp
355 360 365

Arg Thr Glu Phe Leu Ser Asn Tyr Leu Thr Asn Val Asp Asp Ile Thr
370 375 380

Leu Val Pro Gly Thr Leu Gly Arg Ile Arg Ser Lys Phe Ser Asn Asn
385 390 395 400
Ala Lys Tyr Asp Pro Lys Ala Ile Ile Ala Asn Leu Thr Cys Lys Lys
405 410 415
Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys Gln His Leu Pro Lys Arg
420 425 430
Leu His Tyr Ala Asn Asn Arg Arg Ile Glu Asp Ile His Leu Leu Val
435 440 445

Glu Arg Arg Trp His Val Ala Arg Lys Pro Leu Asp Val Tyr Lys Lys
450 455 460
Pro Ser Gly Lys Cys Phe Phe Gln Gly Asp His Gly Phe Asp Asn Lys
465 470 475 480
Val Asn Ser Met Gln Thr Val Phe Val Gly Tyr Gly Ser Thr Phe Lys
485 490 495
Tyr Lys Thr Lys Val Pro Pro Phe Glu Asn Ile Glu Leu Tyr Asn Val
500 505 510

Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Lys Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His
515 520 525
Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Arg Thr Asn Thr Phe Arg Pro Thr Met
530 535 540
Pro Glu Glu Val Thr Arg Pro Asn Tyr Pro Gly Ile Met Tyr Leu Gln
545 550 555 560
Ser Asp Phe Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Asp Lys Val Glu Pro Lys
565 570 575

Asn Lys Leu Asp Glu Leu Asn Lys Arg Leu His Thr Lys Gly Ser Thr
580 585 590
Glu Ala Glu Thr Arg Lys Phe Arg Gly Ser Arg Asn Glu Asn Lys Glu
595 600 605
Asn Ile Asn Gly Asn Phe Glu Pro Arg Lys Glu Arg His Leu Leu Tyr

610 615 620

Gly Arg Pro Ala Val Leu Tyr Arg Thr Arg Tyr Asp Ile Leu Tyr His
625 630 635 640

Thr Asp Phe Glu Ser Gly Tyr Ser Glu Ile Phe Leu Met Pro Leu Trp
645 650 655

Thr Ser Tyr Thr Val Ser Lys Gln Ala Glu Val Ser Ser Val Pro Asp
660 665 670

His Leu Thr Ser Cys Val Arg Pro Asp Val Arg Val Ser Pro Ser Phe
675 680 685

Ser Gln Asn Cys Leu Ala Tyr Lys Asn Asp Lys Gln Met Ser Tyr Gly
690 695 700

Phe Leu Phe Pro Pro Tyr Leu Ser Ser Ser Pro Glu Ala Lys Tyr Asp
705 710 715 720

Ala Phe Leu Val Thr Asn Met Val Pro Met Tyr Pro Ala Phe Lys Arg
725 730 735

Val Trp Asn Tyr Phe Gln Arg Val Leu Val Lys Lys Tyr Ala Ser Glu
740 745 750

Arg Asn Gly Val Asn Val Ile Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asp Tyr
755 760 765

Asp Gly Leu His Asp Thr Glu Asp Lys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Gly
770 775 780

Ser Ser Ile Pro Val Pro Thr His Tyr Tyr Ser Ile Ile Thr Ser Cys
785 790 795 800

Leu Asp Phe Thr Gln Pro Ala Asp Lys Cys Asp Gly Pro Leu Ser Val
805 810 815

Ser Ser Phe Ile Leu Pro His Arg Pro Asp Asn Glu Glu Ser Cys Asn
820 825 830

Ser Ser Glu Asp Glu Ser Lys Trp Val Glu Glu Leu Met Lys Met His
835 840 845

Thr Ala Arg Val Arg Asp Ile Glu His Leu Thr Ser Leu Asp Phe Phe
850 855 860

Arg Lys Thr Ser Arg Ser Tyr Pro Glu Ile Leu Thr Leu Lys Thr Tyr
865 870 875 880
Leu His Thr Tyr Glu Ser Glu Ile
885

<210> 6
<211> 827
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Extracellular Domain of ENPP3
<400> 6
Glu Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg
1 5 10 15
Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp
20 25 30
Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp
35 40 45
Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ser Leu

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

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

Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp

195 200 205

Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro

210 215 220

Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro

225 230 235 240

Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys

245 250 255

Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr

260 265 270

Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala

275 280 285

Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu

290 295 300

Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile

305 310 315 320

Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu

325 330 335

Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu

340 345 350

Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe

355 360 365

Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro

370 375 380

Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu

385 390 395 400

His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp

405 410 415

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

420 425 430

Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe

435 440 445

Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe

450 455 460

Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln

465 470 475 480

Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys

485 490 495

Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser

500 505 510

Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe

515 520 525

Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met

530 535 540

Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu

545 550 555 560

Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu

565 570 575

Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met

580 585 590

Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro

595 600 605

Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro

610 615 620

Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile

625 630 635 640

Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser

645 650 655

Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu

660 665 670

Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His
675 680 685
Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp

690 695 700
Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His
705 710 715 720
Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu
725 730 735
Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp
740 745 750
Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu

755 760 765
Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe
770 775 780
Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu
785 790 795 800
Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu
805 810 815
Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile
820 825

<210> 7
<211> 875
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> NPP3 Amino Acid Sequence
<400> 7
Met Glu Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Glu Gln Pro Val Lys Lys Asn
1 5 10 15
Thr Leu Lys Lys Tyr Lys Ile Ala Cys Ile Val Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30
Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys Leu

35 40 45

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

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

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

Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp
245 250 255
Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro
260 265 270
Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro
275 280 285

Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys
290 295 300

Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr
305 310 315 320
Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala
325 330 335
Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu
340 345 350
Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile
355 360 365

Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu
370 375 380
Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu
385 390 395 400
Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe
405 410 415
Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro
420 425 430

Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu
435 440 445
His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp
450 455 460
Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly
465 470 475 480
Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe
485 490 495

Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe
500 505 510
Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln
515 520 525
Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys

530 535 540

Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser
545 550 555 560

Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe
565 570 575

Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu
595 600 605

Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu
610 615 620

Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met
625 630 635 640

Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro
645 650 655

Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro
660 665 670

Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile
675 680 685

Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser
690 695 700

Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu
705 710 715 720

Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His
725 730 735

Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp
740 745 750

Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His
755 760 765

Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu
770 775 780

Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp
785 790 795 800
Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu
805 810 815

Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe
820 825 830
Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu
835 840 845
Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu
850 855 860
Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile
865 870 875

<210> 8
<211> 1073

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Azurocidin-ENPP3-FC
<220><221> SIGNAL
<222> (19)..(20)
<223> Cleavage point of the signal sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (847)..(1074)
<223> Indicate Fc sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (848)..(1074)
<223> Indicate Fc sequence
<400> 8
Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15
Ser Arg Ala Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

20 25 30
Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

35 40 45

Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

50 55 60

Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu

65 70 75 80

Ala Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys

85 90 95

Cys Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu

100 105 110

Glu Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp

115 120 125

Leu Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

130 135 140

Leu Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr

145 150 155 160

Cys Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr

165 170 175

Phe Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

180 185 190

Gly Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln

210 215 220

Pro Met Asn Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr

225 230 235 240

Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile

245 250 255

Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr

260 265 270

Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr

275 280 285

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

340 345 350
Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr
355 360 365
Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His
370 375 380
Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys
385 390 395 400
Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro

405 410 415
Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu
420 425 430
Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn
435 440 445
Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu
450 455 460
Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val

465 470 475 480
Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu
485 490 495
Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His
500 505 510
Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser
515 520 525
Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu

530 535 540

Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val

545 550 555 560

Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys

565 570 575

Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp

580 585 590

His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala

595 600 605

Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp

610 615 620

Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val

625 630 635 640

Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp

645 650 655

Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr

660 665 670

Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met

675 680 685

Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu

690 695 700

Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro

705 710 715 720

Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile

725 730 735

Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe

740 745 750

Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys

755 760 765

Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr

770 775 780

Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu

785 790 795 800

Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu

805 810 815

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

820 825 830

Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

980 985 990

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Leu Ser Pro Gly Lys

1070

<210> 9

<211> 1464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Azurocidin-ENPP3-Albumin

<220><221> SIGNAL

<222> (19)..(20)

<223> Cleavage point of the signal sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (848)..(1465)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 9

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

Ser Arg Ala Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

20 25 30

Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

35 40 45

Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

50 55 60

Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu

65 70 75 80

Ala Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys

85 90 95

Cys Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu

100 105 110

Glu Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp

115 120 125

Leu Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

130 135 140

Leu Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr

145 150 155 160

Cys Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr

165 170 175

Phe Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

180 185 190

Gly Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe

195 200 205

Ser Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln

210 215 220

Pro Met Asn Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr

225 230 235 240

Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile

245 250 255

Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr

260 265 270

Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr

275 280 285

Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro

290 295 300

Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe

305 310 315 320

Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val

325 330 335

Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn

340 345 350

Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr
355 360 365
Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His
370 375 380

Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys
385 390 395 400
Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro
405 410 415
Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu
420 425 430
Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn
435 440 445

Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu
450 455 460
Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val
465 470 475 480
Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu
485 490 495
Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His
500 505 510

Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser
515 520 525
Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu
530 535 540
Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val
545 550 555 560
Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys
565 570 575

Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp
580 585 590
His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala

595 600 605

Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp

610 615 620

Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val

625 630 635 640

Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp

645 650 655

Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr

660 665 670

Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met

675 680 685

Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu

690 695 700

Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro

705 710 715 720

Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile

725 730 735

Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe

740 745 750

Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys

755 760 765

Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr

770 775 780

Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu

785 790 795 800

Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu

805 810 815

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

820 825 830

Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Met Lys

835 840 845

Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser
850 855 860
Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
865 870 875 880
Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
885 890 895

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
900 905 910
Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
915 920 925
Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu
930 935 940
Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
945 950 955 960

Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
965 970 975
Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
980 985 990
Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
995 1000 1005
Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu
1010 1015 1020

Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys
1025 1030 1035
Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp
1040 1045 1050
Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met
1055 1060 1065
Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
1070 1075 1080

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe

1085 1090 1095

Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys

1100 1105 1110

Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala

1115 1120 1125

Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

1130 1135 1140

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His

1145 1150 1155

Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro

1160 1165 1170

Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn

1175 1180 1185

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu

1190 1195 1200

Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg

1205 1210 1215

Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu

1220 1225 1230

Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

1235 1240 1245

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp

1250 1255 1260

Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

1265 1270 1275

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu

1280 1285 1290

Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro
1325 1330 1335
Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu
1340 1345 1350
Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val
1355 1360 1365
Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile
1370 1375 1380

Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
1385 1390 1395
Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln
1400 1405 1410
Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys
1415 1420 1425
Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro
1430 1435 1440

Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser
1445 1450 1455
His Pro Gln Phe Glu Lys
1460

<210> 10
<211> 846
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Azurocidin-ENPP3
<220><221> SIGNAL
<222> (19)..(20)
<223> Cleavage point of the signal sequence
<400> 10

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

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

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

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

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

Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr
275 280 285

Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro
290 295 300

Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe
305 310 315 320

Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val
325 330 335

Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn
340 345 350

Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr
355 360 365

Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His
370 375 380

Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys
385 390 395 400

Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro
405 410 415

Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu
420 425 430

Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn
435 440 445

Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu
450 455 460

Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val
465 470 475 480

Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu
485 490 495

Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His
500 505 510

Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser

515 520 525

Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu
530 535 540
Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val
545 550 555 560
Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys
565 570 575
Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp
580 585 590

His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala
595 600 605
Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp
610 615 620
Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val
625 630 635 640
Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp
645 650 655

Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr
660 665 670
Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met
675 680 685
Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu
690 695 700
Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro
705 710 715 720

Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile
725 730 735
Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe
740 745 750
Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys
755 760 765

Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr
770 775 780

Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu
785 790 795 800
Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu
805 810 815
Thr Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile
820 825 830
Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile
835 840 845

<210> 11
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP4 Amino Acid Sequence - Wild Type
<400> 11
Met Lys Leu Leu Val Ile Leu Leu Phe Ser Gly Leu Ile Thr Gly Phe
1 5 10 15
Arg Ser Asp Ser Ser Ser Ser Leu Pro Pro Lys Leu Leu Leu Val Ser
20 25 30
Phe Asp Gly Phe Arg Ala Asp Tyr Leu Lys Asn Tyr Glu Phe Pro His
35 40 45

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

Trp Asn Glu Ala Val Pro Ile Trp Val Thr Asn Gln Leu Gln Glu Asn

```
        115                 120                 125
Arg Ser Ser Ala Ala Ala Met Trp Pro Gly Thr Asp Val Pro Ile His
    130                 135                 140
Asp Thr Ile Ser Ser Tyr Phe Met Asn Tyr Asn Ser Ser Val Ser Phe
145                 150                 155                 160
Glu Glu Arg Leu Asn Asn Ile Thr Met Trp Leu Asn Asn Ser Asn Pro
                165                 170                 175

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

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

Tyr Gln His Asn Asp Arg Ile Gln Pro Ile Ile Leu Val Ala Asp Glu
305                 310                 315                 320
Gly Trp Thr Ile Val Leu Asn Glu Ser Ser Gln Lys Leu Gly Asp His
                325                 330                 335
Gly Tyr Asp Asn Ser Leu Pro Ser Met His Pro Phe Leu Ala Ala His
            340                 345                 350
Gly Pro Ala Phe His Lys Gly Tyr Lys His Ser Thr Ile Asn Ile Val
        355                 360                 365
```

Asp Ile Tyr Pro Met Met Cys His Ile Leu Gly Leu Lys Pro His Pro
370 375 380

Asn Asn Gly Thr Phe Gly His Thr Lys Cys Leu Leu Val Asp Gln Trp
385 390 395 400

Cys Ile Asn Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Val Ile Gly Ser Leu Leu
405 410 415

Val Leu Thr Met Leu Thr Cys Leu Ile Ile Ile Met Gln Asn Arg Leu
420 425 430

Ser Val Pro Arg Pro Phe Ser Arg Leu Gln Leu Gln Glu Asp Asp Asp
435 440 445

Asp Pro Leu Ile Gly
450

<210> 12

<211> 850

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP51 Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (24)..(25)

<223> Cleavage point of the signal sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (24)..(25)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<400> 12

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ser Thr Thr Phe Ser Leu Gln Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys
20 25 30

Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Ser Asn Cys Arg Cys
35 40 45

Asp Ala Ala Cys Val Ser Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Phe Gln Glu
50 55 60

Thr Cys Val Glu Pro Thr His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr His Asn Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Asp

100 105 110

Lys Lys Ser Trp Val Glu Glu Thr Cys Glu Ser Ile Asp Thr Pro Glu

115 120 125

Cys Pro Ala Glu Phe Glu Ser Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ser Lys Leu Lys Asn Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro

165 170 175

Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly

180 185 190

Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro

195 200 205

Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro

210 215 220

Leu Trp Tyr Lys Gly Gln Pro Ile Trp Val Thr Ala Asn His Gln Glu

225 230 235 240

Val Lys Ser Gly Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asp

245 250 255

Gly Ile Leu Pro Asp Ile Tyr Lys Val Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe

260 265 270

Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Glu Trp Leu Gln Leu Pro Ser His

275 280 285

Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Val Asp Arg Leu Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Asp Leu

325 330 335

Gly Leu Asp Lys Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met

340 345 350

Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Val Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly

355 360 365

Asp Val Asn Asn Val Lys Val Val Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg

370 375 380

Pro Thr Asp Val Pro Glu Thr Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Ala Leu

385 390 395 400

Ala Lys Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Arg Pro Tyr

405 410 415

Leu Lys Pro Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg

420 425 430

Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu

435 440 445

Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp

450 455 460

Asn Leu Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Ile Gly Tyr Gly Pro Ala

465 470 475 480

Phe Lys His Gly Ala Glu Val Asp Ser Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr

485 490 495

Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Ile Pro Ala Pro Asn Asn Gly

500 505 510

Ser His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Lys Pro Ile Tyr Asn Pro

515 520 525

Ser His Pro Lys Glu Glu Gly Phe Leu Ser Gln Cys Pro Ile Lys Ser

530 535 540

Thr Ser Asn Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Pro Trp Ile Val Pro Ile

545 550 555 560

Lys Asp Phe Glu Lys Gln Leu Asn Leu Thr Thr Glu Asp Val Asp Asp
565 570 575
Ile Tyr His Met Thr Val Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Ile Leu Leu Lys

580 585 590
Gln His Arg Val Cys Leu Leu Gln Gln Gln Gln Phe Leu Thr Gly Tyr
595 600 605
Ser Leu Asp Leu Leu Met Pro Leu Trp Ala Ser Tyr Thr Phe Leu Ser
610 615 620
Asn Asp Gln Phe Ser Arg Asp Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp
625 630 635 640
Leu Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Tyr Tyr Lys Ser

645 650 655
Asn Ser Lys Leu Ser Tyr Gly Phe Leu Thr Pro Pro Arg Leu Asn Arg
660 665 670
Val Ser Asn His Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Ser Asn Ile Val
675 680 685
Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp His Tyr Leu His Asp Thr
690 695 700
Leu Leu Gln Arg Tyr Ala His Glu Arg Asn Gly Ile Asn Val Val Ser

705 710 715 720
Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Ser Leu Glu
725 730 735
Ile Leu Lys Gln Asn Ser Arg Val Ile Arg Ser Gln Glu Ile Leu Ile
740 745 750
Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Gln Leu Ser Glu
755 760 765
Thr Pro Leu Glu Cys Ser Ala Leu Glu Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Pro

770 775 780
His Arg Pro Asp Asn Ile Glu Ser Cys Thr His Gly Lys Arg Glu Ser
785 790 795 800
Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Thr Leu His Arg Ala Arg Val Thr Asp

805 810 815

Val Glu Leu Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Asp Arg Gln Glu Ser

820 825 830

Val Ser Glu Leu Leu Arg Leu Lys Thr His Leu Pro Ile Phe Ser Gln

835 840 845

Glu Asp

850

<210> 13

<211> 1474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP51 - ALB Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (24)..(25)

<223> Cleavage point of the signal sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (24)..(25)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (857)..(1474)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 13

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ser Thr Thr Phe Ser Leu Gln Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys

20 25 30

Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Ser Asn Cys Arg Cys

35 40 45

Asp Ala Ala Cys Val Ser Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Phe Gln Glu

50 55 60

Thr Cys Val Glu Pro Thr His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys

65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

Gly Leu Asp Lys Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met

340 345 350

Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Val Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly

355 360 365

Asp Val Asn Asn Val Lys Val Val Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg

370 375 380

Pro Thr Asp Val Pro Glu Thr Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Ala Leu

385 390 395 400

Ala Lys Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Arg Pro Tyr

405 410 415

Leu Lys Pro Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg

420 425 430

Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu

435 440 445

Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp

450 455 460

Asn Leu Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Ile Gly Tyr Gly Pro Ala

465 470 475 480

Phe Lys His Gly Ala Glu Val Asp Ser Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr

485 490 495

Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Gly Leu Ile Pro Ala Pro Asn Asn Gly

500 505 510

Ser His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Lys Pro Ile Tyr Asn Pro

515 520 525

Ser His Pro Lys Glu Glu Gly Phe Leu Ser Gln Cys Pro Ile Lys Ser

530 535 540

Thr Ser Asn Asp Leu Gly Cys Thr Cys Asp Pro Trp Ile Val Pro Ile

545 550 555 560

Lys Asp Phe Glu Lys Gln Leu Asn Leu Thr Thr Glu Asp Val Asp Asp

565 570 575

Ile Tyr His Met Thr Val Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Ile Leu Leu Lys

580 585 590

Gln His Arg Val Cys Leu Leu Gln Gln Gln Gln Phe Leu Thr Gly Tyr

595 600 605

Ser Leu Asp Leu Leu Met Pro Leu Trp Ala Ser Tyr Thr Phe Leu Ser

610 615 620

Asn Asp Gln Phe Ser Arg Asp Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp

625 630 635 640

Leu Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Tyr Tyr Lys Ser

645 650 655

Asn Ser Lys Leu Ser Tyr Gly Phe Leu Thr Pro Pro Arg Leu Asn Arg

660 665 670

Val Ser Asn His Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Ser Asn Ile Val

675 680 685

Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp His Tyr Leu His Asp Thr

690 695 700

Leu Leu Gln Arg Tyr Ala His Glu Arg Asn Gly Ile Asn Val Val Ser

705 710 715 720

Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Ser Leu Glu

725 730 735

Ile Leu Lys Gln Asn Ser Arg Val Ile Arg Ser Gln Glu Ile Leu Ile

740 745 750

Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Gln Leu Ser Glu

755 760 765

Thr Pro Leu Glu Cys Ser Ala Leu Glu Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Pro

770 775 780

His Arg Pro Asp Asn Ile Glu Ser Cys Thr His Gly Lys Arg Glu Ser

785 790 795 800

Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Thr Leu His Arg Ala Arg Val Thr Asp

805 810 815

Val Glu Leu Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Asp Arg Gln Glu Ser

820 825 830

Val Ser Glu Leu Leu Arg Leu Lys Thr His Leu Pro Ile Phe Ser Gln

835 840 845

Glu Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu

850 855 860

Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg

865 870 875 880

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

885 890 895

Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

900 905 910

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

915 920 925

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

930 935 940

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

945 950 955 960

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

965 970 975

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

980 985 990

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

1025 1030 1035

Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp

1040 1045 1050

Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys

1055 1060 1065

```
Ala Leu  Val Ser Ser Val Arg  Gln Arg Met Lys Cys  Ser Ser Met
    1070                 1075                 1080
Gln Lys  Phe Gly Glu Arg Ala  Phe Lys Ala Trp Ala  Val Ala Arg


    1085                 1090                 1095
Leu Ser  Gln Thr Phe Pro Asn  Ala Asp Phe Ala Glu  Ile Thr Lys
    1100                 1105                 1110
Leu Ala  Thr Asp Leu Thr Lys  Val Asn Lys Glu Cys  Cys His Gly
    1115                 1120                 1125
Asp Leu  Leu Glu Cys Ala Asp  Asp Arg Ala Glu Leu  Ala Lys Tyr
    1130                 1135                 1140
Met Cys  Glu Asn Gln Ala Thr  Ile Ser Ser Lys Leu  Gln Thr Cys


    1145                 1150                 1155
Cys Asp  Lys Pro Leu Leu Lys  Lys Ala His Cys Leu  Ser Glu Val
    1160                 1165                 1170
Glu His  Asp Thr Met Pro Ala  Asp Leu Pro Ala Ile  Ala Ala Asp
    1175                 1180                 1185
Phe Val  Glu Asp Gln Glu Val  Cys Lys Asn Tyr Ala  Glu Ala Lys
    1190                 1195                 1200
Asp Val  Phe Leu Gly Thr Phe  Leu Tyr Glu Tyr Ser  Arg Arg His


    1205                 1210                 1215
Pro Asp  Tyr Ser Val Ser Leu  Leu Leu Arg Leu Ala  Lys Lys Tyr
    1220                 1225                 1230
Glu Ala  Thr Leu Glu Lys Cys  Cys Ala Glu Ala Asn  Pro Pro Ala
    1235                 1240                 1245
Cys Tyr  Gly Thr Val Leu Ala  Glu Phe Gln Pro Leu  Val Glu Glu
    1250                 1255                 1260
Pro Lys  Asn Leu Val Lys Thr  Asn Cys Asp Leu Tyr  Glu Lys Leu


    1265                 1270                 1275
Gly Glu  Tyr Gly Phe Gln Asn  Ala Ile Leu Val Arg  Tyr Thr Gln
    1280                 1285                 1290
Lys Ala  Pro Gln Val Ser Thr  Pro Thr Leu Val Glu  Ala Ala Arg
```

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

1325 1330 1335

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

1340 1345 1350

Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

1355 1360 1365

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

1370 1375 1380

Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu

1385 1390 1395

Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val

1400 1405 1410

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met

1415 1420 1425

Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp

1430 1435 1440

Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg

1445 1450 1455

Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu

1460 1465 1470

Lys

<210> 14

<211> 1074

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP5-NPP3-Fc sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (848)..(1074)

<400> 14

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ser Thr Thr Phe Ser Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe

20 25 30

Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu

65 70 75 80

Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp

85 90 95

Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu

100 105 110

Glu Glu Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe

115 120 125

Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu

130 135 140

Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys

145 150 155 160

Thr Cys Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys

165 170 175

Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser

180 185 190

His Gly Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn

195 200 205

Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly

210 215 220

Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr

225 230 235 240

Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser

245 250 255

Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser

260 265 270

Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe

275 280 285

Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly

290 295 300

Pro Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala

305 310 315 320

Phe Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys

325 330 335

Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys

340 345 350

Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe

355 360 365

Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro

370 375 380

His Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser

385 390 395 400

Cys Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu

405 410 415

Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His

420 425 430

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

435 440 445

Asn Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met

450 455 460

Glu Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu
465 470 475 480
Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu
485 490 495
Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn
500 505 510
His Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val

515 520 525
Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser
530 535 540
Leu Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln
545 550 555 560
Val Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val
565 570 575
Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val

580 585 590
Asp His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys
595 600 605
Ala Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly
610 615 620
Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp
625 630 635 640
Val Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala

645 650 655
Asp Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg
660 665 670
Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro
675 680 685
Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu
690 695 700
Leu Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

705 710 715 720

Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu

725 730 735

Ile Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr

740 745 750

Phe Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn

755 760 765

Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro

770 775 780

Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val

785 790 795 800

Glu Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu

805 810 815

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

820 825 830

Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

980 985 990

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1070

<210> 15

<211> 1469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP5-NPP3-Albumin sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (848)..(1469)

<400> 15

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ser Thr Thr Phe Ser Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe

20 25 30

Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys

35 40 45

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

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

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

Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser
245 250 255
Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser
260 265 270
Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe
275 280 285

Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly
290 295 300

Pro Val Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala
305 310 315 320
Phe Gly Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys
325 330 335
Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys
340 345 350
Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe
355 360 365

Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro
370 375 380
His Asp Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser
385 390 395 400
Cys Arg Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu
405 410 415
Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His
420 425 430

Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr
435 440 445
Asn Cys Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met
450 455 460
Glu Ala Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu
465 470 475 480
Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu
485 490 495

Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn
500 505 510
His Leu Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val
515 520 525
Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser

530 535 540

Leu Asp Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln
545 550 555 560

Val Asn Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val
565 570 575

Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val
580 585 590

Asp His Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys
595 600 605

Ala Met Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly
610 615 620

Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp
625 630 635 640

Val Arg Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala
645 650 655

Asp Lys Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg
660 665 670

Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro
675 680 685

Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu
690 695 700

Leu Ile Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly
705 710 715 720

Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu
725 730 735

Ile Thr Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr
740 745 750

Phe Val Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn
755 760 765

Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro
770 775 780

Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val
785 790 795 800
Glu Glu Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu
805 810 815

Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu
820 825 830
Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Gly
835 840 845
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Trp
850 855 860
Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg
865 870 875 880

Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr
885 890 895
Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe
900 905 910
Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val
915 920 925
Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala
930 935 940

Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys
945 950 955 960
Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys
965 970 975
Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp
980 985 990
Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met
995 1000 1005

Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
1010 1015 1020
Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu

1025 1030 1035

Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met

1070 1075 1080

Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala

1085 1090 1095

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe

1100 1105 1110

Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys

1115 1120 1125

Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala

1130 1135 1140

Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

1145 1150 1155

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His

1160 1165 1170

Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro

1175 1180 1185

Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn

1190 1195 1200

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu

1205 1210 1215

Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg

1220 1225 1230

Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu

1235 1240 1245

Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

1250 1255 1260

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp
1265 1270 1275
Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu
1280 1285 1290
Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu
1295 1300 1305

Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys
1310 1315 1320
Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu
1325 1330 1335
Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro
1340 1345 1350
Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu
1355 1360 1365

Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val
1370 1375 1380
Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile
1385 1390 1395
Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
1400 1405 1410
Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln
1415 1420 1425

Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys
1430 1435 1440
Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro
1445 1450 1455
Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
1460 1465
<210> 16
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP5 Protein Export Signal Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> X can be any amino acid

<400> 16

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser
1 5 10 15
Leu Ser Thr Thr Phe Ser Xaa
20

<210> 17

<211> 1079

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP51-Fc

<220><221> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (853)..(1079)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 17

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser
1 5 10 15
Leu Ser Thr Thr Phe Ser Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val
20 25 30
Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg
35 40 45
Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln
50 55 60

Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg
65 70 75 80
Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp

85 90 95

Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln

100 105 110

Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro

115 120 125

Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu

130 135 140

Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro

145 150 155 160

Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg

165 170 175

Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr

180 185 190

Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp

195 200 205

Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn

210 215 220

Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln

225 230 235 240

Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile

245 250 255

Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro

260 265 270

Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys

275 280 285

Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser

290 295 300

Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu

305 310 315 320

Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu

325 330 335

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

Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly
385 390 395 400
Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro
405 410 415
Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp
420 425 430
Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala
435 440 445

Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser
450 455 460
Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro
465 470 475 480
Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val
485 490 495
Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn
500 505 510

Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr
515 520 525
Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr
530 535 540
Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu
545 550 555 560
Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu
565 570 575

Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu

580 585 590

Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser

595 600 605

Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val

610 615 620

Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr

625 630 635 640

Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr

645 650 655

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

660 665 670

Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn

675 680 685

Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser

725 730 735

Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile

740 745 750

Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr

755 760 765

Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile

770 775 780

Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His

785 790 795 800

Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile

805 810 815

Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys

820 825 830

Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe
835 840 845

Ser Gln Glu Asp Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
850 855 860

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
865 870 875 880

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
885 890 895

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
900 905 910

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
915 920 925

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
930 935 940

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
945 950 955 960

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
965 970 975

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
980 985 990

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
995 1000 1005

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
1010 1015 1020

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
1025 1030 1035

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1040 1045 1050

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1055 1060 1065

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1070 1075

<210> 18

<211> 1082

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP71-Fc Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (856)..(1082)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 18

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Gly Ala Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val
20 25 30

Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg
35 40 45

Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln
50 55 60

Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg
65 70 75 80

Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp
85 90 95

Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln
100 105 110

Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro
115 120 125

Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu
130 135 140

Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro

145 150 155 160

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

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

Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser
290 295 300
Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu
305 310 315 320
Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu
325 330 335
Leu Asn Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly
340 345 350

Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu
355 360 365
Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu
370 375 380
Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly
385 390 395 400

Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro
405 410 415

Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp
420 425 430

Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala
435 440 445

Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser
450 455 460

Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro
465 470 475 480

Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val
485 490 495

Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn
500 505 510

Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr
515 520 525

Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr
530 535 540

Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu
545 550 555 560

Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu
565 570 575

Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu
580 585 590

Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser
595 600 605

Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val
610 615 620

Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr
625 630 635 640

Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr

645 650 655

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

660 665 670

Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn

675 680 685

Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser

725 730 735

Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile

740 745 750

Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr

755 760 765

Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile

770 775 780

Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His

785 790 795 800

Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile

805 810 815

Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys

820 825 830

Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe

835 840 845

Ser Gln Glu Asp Leu Ile Asn Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

850 855 860

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

865 870 875 880

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

885 890 895

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
900 905 910
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
915 920 925

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
930 935 940
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
945 950 955 960
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
965 970 975
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
980 985 990

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
995 1000 1005
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
1010 1015 1020
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
1025 1030 1035
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
1040 1045 1050

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
1055 1060 1065
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1070 1075 1080

<210> 19
<211> 849
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP71 (lacking NPP1 N-Terminus GLK) Amino Acid Sequence
<220><221> SIGNAL
<222> (22)..(23)
<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<400> 19

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Gly Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys

20 25 30

Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala

35 40 45

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

50 55 60

Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu

65 70 75 80

Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp

85 90 95

Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys

100 105 110

Ser Trp Val Glu Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro

115 120 125

Ala Gly Phe Glu Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe

130 135 140

Arg Ala Glu Tyr Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser

145 150 155 160

Lys Leu Lys Lys Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr

165 170 175

Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr

180 185 190

Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met

195 200 205

Asn Ala Ser Phe Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp

210 215 220

Tyr Lys Gly Glu Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys

225 230 235 240

Ser Gly Thr Phe Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile
245 250 255
Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu

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

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

385 390 395 400
Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys
405 410 415
His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu
420 425 430
Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro
435 440 445
Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val

450 455 460
Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys
465 470 475 480
His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu

485 490 495

Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

500 505 510

Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His

515 520 525

Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro

530 535 540

Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu

545 550 555 560

Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile

565 570 575

Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu

580 585 590

Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser

595 600 605

Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn

610 615 620

Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe

625 630 635 640

Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn

645 650 655

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

660 665 670

Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro

675 680 685

Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu

690 695 700

Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly

705 710 715 720

Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn

725 730 735

Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro
740 745 750

Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr
755 760 765

Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His

770 775 780

Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser
785 790 795 800

Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val
805 810 815

Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val
820 825 830

Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

835 840 845

Asp

<210> 20

<211> 1079

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP71 (lacking NPP1 N-Terminus GLK) - Fc Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (854)..(1079)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 20

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Gly Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys
20 25 30

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

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

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

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

Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg

275 280 285

Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His

290 295 300

Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val

305 310 315 320

Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu

325 330 335

His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln

340 345 350

Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val

355 360 365

Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser

370 375 380

Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg

385 390 395 400

Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys

405 410 415

His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu

420 425 430

Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro

435 440 445

Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val

450 455 460

Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys

465 470 475 480

His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu

485 490 495

Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

500 505 510

Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His

515 520 525

Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro
530 535 540
Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu
545 550 555 560
Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile
565 570 575
Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu
580 585 590

Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser
595 600 605
Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn
610 615 620
Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe
625 630 635 640
Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn
645 650 655

Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn
660 665 670
Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro
675 680 685
Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu
690 695 700
Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly
705 710 715 720

Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn
725 730 735
Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro
740 745 750
Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr
755 760 765
Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His

770 775 780

Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser
785 790 795 800
Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val
805 810 815
Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val
820 825 830
Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu
835 840 845

Asp Leu Ile Asn Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
850 855 860
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
865 870 875 880
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
885 890 895
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
900 905 910

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
915 920 925
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
930 935 940
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
945 950 955 960
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
965 970 975

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
980 985 990
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
995 1000 1005
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
1010 1015 1020

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
1025 1030 1035

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1040 1045 1050
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1055 1060 1065
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1070 1075

<210> 21

<211> 1474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> - ENPP71 (lacking NPP1 N-Terminus GLK) - ALB Amino Acid Sequence

<220><221

> SIGNAL

<222> (22)..(23)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (857)..(1474)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (857)..(1474)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 21

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15
Ala Pro Gly Ala Gly Ala Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys
20 25 30
Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala

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

Lys Arg Leu Thr Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp
85 90 95
Lys Gly Asp Cys Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys

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

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

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

290 295 300
Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val
305 310 315 320
Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu

325 330 335

His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln

340 345 350

Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val

355 360 365

Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser

370 375 380

Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg

385 390 395 400

Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys

405 410 415

His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu

420 425 430

Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro

435 440 445

Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val

450 455 460

Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys

465 470 475 480

His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu

485 490 495

Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His

500 505 510

Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His

515 520 525

Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro

530 535 540

Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu

545 550 555 560

Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile

565 570 575

Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu
580 585 590
Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser
595 600 605
Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn

610 615 620
Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe
625 630 635 640
Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn
645 650 655
Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn
660 665 670
Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro

675 680 685
Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu
690 695 700
Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly
705 710 715 720
Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn
725 730 735
Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro

740 745 750
Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr
755 760 765
Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His
770 775 780
Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser
785 790 795 800
Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val

805 810 815
Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val

820 825 830

Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu

835 840 845

Asp Arg Ser Gly Ser Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu

850 855 860

Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg

865 870 875 880

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

885 890 895

Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

900 905 910

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

915 920 925

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

930 935 940

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

945 950 955 960

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

965 970 975

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

980 985 990

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

1025 1030 1035

Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp

1040 1045 1050

Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys

1055 1060 1065

Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met

1070 1075 1080

Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

1085 1090 1095

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

1100 1105 1110

Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

1115 1120 1125

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr

1130 1135 1140

Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp

1175 1180 1185

Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys

1190 1195 1200

Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His

1205 1210 1215

Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

1220 1225 1230

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

1235 1240 1245

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu

1250 1255 1260

Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu

1265 1270 1275

Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln

1280 1285 1290

Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

1325 1330 1335

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

1340 1345 1350

Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

1355 1360 1365

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

1370 1375 1380

Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu

1385 1390 1395

Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val

1400 1405 1410

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met

1415 1420 1425

Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp

1430 1435 1440

Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg

1445 1450 1455

Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu

1460 1465 1470

Lys

<210> 22

<211> 1072

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> ENPP7-NPP3-Fc sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (20)..(21)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (846)..(1072)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 22

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala
20 25 30

Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp
35 40 45

Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr
50 55 60

Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys
85 90 95

Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu
100 105 110

Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu
115 120 125

Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu
130 135 140

Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys
145 150 155 160

Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe
165 170 175

Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly
180 185 190

Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro

210 215 220

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

Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val
290 295 300
Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly
305 310 315 320
Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn
325 330 335
Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys
340 345 350

Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met
355 360 365
Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp
370 375 380
Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg
385 390 395 400
Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys
405 410 415

Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe
420 425 430
Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys
435 440 445
Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala
450 455 460

Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu
465 470 475 480

Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg
485 490 495

Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu
500 505 510

Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys
515 520 525

Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp
530 535 540

Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn
545 550 555 560

Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val
565 570 575

Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His
580 585 590

Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met
595 600 605

Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr
610 615 620

Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg
625 630 635 640

Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys
645 650 655

Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser
660 665 670

Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr
675 680 685

Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile
690 695 700

Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

705 710 715 720

Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

725 730 735

Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

740 745 750

Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

755 760 765

Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

770 775 780

Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

785 790 795 800

Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

805 810 815

Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

820 825 830

Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr

835 840 845

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

850 855 860

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

865 870 875 880

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

885 890 895

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

900 905 910

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

915 920 925

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

930 935 940

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

945 950 955 960

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
965 970 975
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
980 985 990

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
995 1000 1005
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
1010 1015 1020
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
1025 1030 1035
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
1040 1045 1050

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
1055 1060 1065
Ser Pro Gly Lys
1070

<210> 23
<211> 1396
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP71-Albumin
<220><221> SIGNAL
<222> (23)..(24)
<223> Cleavage point of the signal peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (857)..(1396)
<223> Indicate Fc sequence
<400> 23
Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15
Ala Pro Gly Ala Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser
20 25 30

Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp
35 40 45
Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr
50 55 60
Cys Ile Glu Pro Glu His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly

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

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

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

260 265 270
Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu

275 280 285

Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly

290 295 300

His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg

305 310 315 320

Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn

325 330 335

Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu

340 345 350

Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp

355 360 365

Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro

370 375 380

Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala

385 390 395 400

Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu

405 410 415

Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile

420 425 430

Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn

435 440 445

Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn

450 455 460

Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe

465 470 475 480

Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn

485 490 495

Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr

500 505 510

His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys

515 520 525

His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn
530 535 540
Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile
545 550 555 560
Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile
565 570 575
Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys

580 585 590
Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr
595 600 605
Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg
610 615 620
Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp
625 630 635 640
Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn

645 650 655
Asn Thr Lys Val Ser Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys
660 665 670
Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val
675 680 685
Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr
690 695 700
Leu Leu Arg Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser

705 710 715 720
Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu
725 730 735
Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile
740 745 750
Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln
755 760 765
Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro

770 775 780

His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser

785 790 795 800

Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp

805 810 815

Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro

820 825 830

Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln

835 840 845

Glu Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu

850 855 860

Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg

865 870 875 880

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

885 890 895

Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

900 905 910

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

915 920 925

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

930 935 940

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

945 950 955 960

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

965 970 975

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

980 985 990

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

1025 1030 1035

Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp

1040 1045 1050

Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys

1055 1060 1065

Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met

1070 1075 1080

Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

1085 1090 1095

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys

1100 1105 1110

Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

1115 1120 1125

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr

1130 1135 1140

Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp

1175 1180 1185

Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys

1190 1195 1200

Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His

1205 1210 1215

Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

1220 1225 1230

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

1235 1240 1245

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu

1250 1255 1260

Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu

1265 1270 1275

Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln

1280 1285 1290

Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

1325 1330 1335

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val

1340 1345 1350

Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

1355 1360 1365

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys

1370 1375 1380

Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu

1385 1390 1395

<210> 24

<211> 1467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP7-NPP3-Albumin

<220><221> SIGNAL

<222> (20)..(21)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (860)..(1467)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 24

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala

20 25 30

Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp

35 40 45

Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr

50 55 60

Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala

65 70 75 80

Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys

85 90 95

Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu

100 105 110

Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu

115 120 125

Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu

130 135 140

Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys

145 150 155 160

Gly Ile His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe

165 170 175

Pro Asn His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly

180 185 190

Ile Ile Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser

195 200 205

Leu Ser Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro

210 215 220

Met Trp Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe

225 230 235 240

Trp Pro Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr

245 250 255

Met Pro Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu
260 265 270
Leu Lys Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr

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

340 345 350
Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met
355 360 365
Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp
370 375 380
Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg
385 390 395 400
Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys

405 410 415
Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe
420 425 430
Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys
435 440 445
Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala
450 455 460
Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu

465 470 475 480
Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg
485 490 495
Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu

500 505 510

Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys

515 520 525

Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp

530 535 540

Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn

545 550 555 560

Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val

565 570 575

Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His

580 585 590

Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met

595 600 605

Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr

610 615 620

Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg

625 630 635 640

Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys

645 650 655

Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser

660 665 670

Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr

675 680 685

Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile

690 695 700

Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

705 710 715 720

Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

725 730 735

Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

740 745 750

Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

755 760 765

Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

770 775 780

Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

785 790 795 800

Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

805 810 815

Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

820 825 830

Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Gly Gly Gly

835 840 845

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr

850 855 860

Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val

865 870 875 880

Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp

885 890 895

Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln

900 905 910

Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu

915 920 925

Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn

930 935 940

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile

945 950 955 960

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

965 970 975

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

980 985 990

Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr

995 1000 1005

Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His

1010 1015 1020

Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu

1025 1030 1035

Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

1070 1075 1080

Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala

1085 1090 1095

Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu

1100 1105 1110

Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

1115 1120 1125

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu

1130 1135 1140

Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu

1145 1150 1155

Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu

1160 1165 1170

Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

1175 1180 1185

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala

1220 1225 1230

Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn

1235 1240 1245

Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu

1250 1255 1260

Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr

1265 1270 1275

Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

1280 1285 1290

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

1295 1300 1305

Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

1310 1315 1320

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala

1325 1330 1335

Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

1340 1345 1350

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

1355 1360 1365

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

1370 1375 1380

Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr

1385 1390 1395

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

1400 1405 1410

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys

1415 1420 1425

Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys

1430 1435 1440

Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu

1445 1450 1455

Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

1460 1465

<210> 25

<211> 1507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP7-ENPP3-Albumin

<220><221> SIGNAL

<222> (20)..(21)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (900)..(1507)

<400> 25

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala
20 25 30

Ser Phe Arg Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp
35 40 45

Arg Gly Asp Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr
50 55 60

Arg Ile Trp Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala
65 70 75 80

Ser Leu Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys
85 90 95

Ala Asp Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu
100 105 110

Asn Cys Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu
115 120 125

Pro Pro Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu
130 135 140

Tyr Thr Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys

145 150 155 160

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

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

Met Tyr Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val
290 295 300
Ser Ala Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly
305 310 315 320
Met Leu Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn
325 330 335
Ile Ile Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys
340 345 350

Met Glu Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met
355 360 365
Tyr Glu Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp
370 375 380
Phe Phe Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg
385 390 395 400

Lys Pro Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys
405 410 415

Arg Leu His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe
420 425 430

Val Asp Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys
435 440 445

Gly Gly Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala
450 455 460

Ile Phe Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu
465 470 475 480

Pro Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg
485 490 495

Ile Gln Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu
500 505 510

Leu Lys Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys
515 520 525

Phe Ser Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp
530 535 540

Cys Phe Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn
545 550 555 560

Gln Met Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val
565 570 575

Asn Leu Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His
580 585 590

Cys Leu Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met
595 600 605

Arg Met Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr
610 615 620

Ser Pro Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg
625 630 635 640

Val Pro Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys

645 650 655

Asn Ile Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser

660 665 670

Asp Ser Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr

675 680 685

Glu Glu Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile

690 695 700

Lys His Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile

705 710 715 720

Phe Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr

725 730 735

Lys His Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val

740 745 750

Val Leu Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro

755 760 765

Gly Trp Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn

770 775 780

Val Glu Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu

785 790 795 800

Arg Phe Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr

805 810 815

Gly Leu Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu

820 825 830

Gln Leu Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr

835 840 845

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

850 855 860

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

865 870 875 880

Thr Pro Glu Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

885 890 895

Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser
900 905 910
Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser
915 920 925

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly
930 935 940
Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp
945 950 955 960
Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys
965 970 975
Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
980 985 990

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly
995 1000 1005
Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
1010 1015 1020
Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe
1025 1030 1035
Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn
1040 1045 1050

Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg
1055 1060 1065
His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln
1070 1075 1080
Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu
1085 1090 1095
Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu
1100 1105 1110

Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys
1115 1120 1125
Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser

1130 1135 1140

Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala

1145 1150 1155

Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu

1160 1165 1170

Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys

1175 1180 1185

Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val

1220 1225 1230

Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val

1235 1240 1245

Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp

1250 1255 1260

Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala

1265 1270 1275

Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr

1280 1285 1290

Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

1295 1300 1305

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu

1310 1315 1320

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala

1325 1330 1335

Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu

1340 1345 1350

Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg

1355 1360 1365

Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val
1370 1375 1380
Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys
1385 1390 1395
Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala
1400 1405 1410

Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu
1415 1420 1425
Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
1430 1435 1440
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His
1445 1450 1455
Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp
1460 1465 1470

Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp
1475 1480 1485
Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys
1490 1495 1500
Asp Ala Leu Ala
1505

<210> 26
<211> 852
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP71 Amino Acid Sequence
<220><221> SIGNAL
<222> (22)..(23)
<223> Cleavage point of the signal peptide sequence
<400> 26

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15
Ala Pro Gly Ala Gly Ala Gly Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val

```
            20                  25                  30
Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg
        35                  40                  45
Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln
    50                  55                  60

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

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

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

Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro
            260                 265                 270
```

Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys
275 280 285

Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser
290 295 300

Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu
305 310 315 320

Gln Arg Val Asp Gly Met Val Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu
325 330 335

Leu Asn Leu His Arg Cys Leu Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly
340 345 350

Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu
355 360 365

Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu
370 375 380

Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly
385 390 395 400

Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro
405 410 415

Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp
420 425 430

Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala
435 440 445

Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser
450 455 460

Asp Asn Val Phe Ser Asn Met Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro
465 470 475 480

Gly Phe Lys His Gly Ile Glu Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val
485 490 495

Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn
500 505 510

Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr

515 520 525

Pro Lys His Pro Lys Glu Val His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr

530 535 540

Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu

545 550 555 560

Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu

565 570 575

Lys Ile Ile Lys His Glu Thr Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu

580 585 590

Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser

595 600 605

Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val

610 615 620

Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr

625 630 635 640

Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr

645 650 655

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

660 665 670

Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn

675 680 685

Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Ser Gly Pro Val Phe Asp Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser

725 730 735

Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile

740 745 750

Leu Ile Pro Thr His Phe Phe Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr

755 760 765

Ser Gln Thr Pro Leu His Cys Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile
770 775 780

Leu Pro His Arg Thr Asp Asn Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His
785 790 795 800

Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile
805 810 815

Thr Asp Val Glu His Ile Thr Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys
820 825 830

Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe
835 840 845

Ser Gln Glu Asp
850

<210> 27

<211> 925

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP121 Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (92)..(93)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<400> 27

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala
50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu
65 70 75 80

Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala Gly

85 90 95

Leu Lys Pro Ser Cys Ala Lys Glu Val Lys Ser Cys Lys Gly Arg Cys

100 105 110

Phe Glu Arg Thr Phe Gly Asn Cys Arg Cys Asp Ala Ala Cys Val Glu

115 120 125

Leu Gly Asn Cys Cys Leu Asp Tyr Gln Glu Thr Cys Ile Glu Pro Glu

130 135 140

His Ile Trp Thr Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Lys Arg Leu Thr

145 150 155 160

Arg Ser Leu Cys Ala Cys Ser Asp Asp Cys Lys Asp Lys Gly Asp Cys

165 170 175

Cys Ile Asn Tyr Ser Ser Val Cys Gln Gly Glu Lys Ser Trp Val Glu

180 185 190

Glu Pro Cys Glu Ser Ile Asn Glu Pro Gln Cys Pro Ala Gly Phe Glu

195 200 205

Thr Pro Pro Thr Leu Leu Phe Ser Leu Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr

210 215 220

Leu His Thr Trp Gly Gly Leu Leu Pro Val Ile Ser Lys Leu Lys Lys

225 230 235 240

Cys Gly Thr Tyr Thr Lys Asn Met Arg Pro Val Tyr Pro Thr Lys Thr

245 250 255

Phe Pro Asn His Tyr Ser Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His

260 265 270

Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe

275 280 285

Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

290 295 300

Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

305 310 315 320

Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

325 330 335

Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala
340 345 350

Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr
355 360 365

Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro
370 375 380

Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val
385 390 395 400

Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu
405 410 415

Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys
420 425 430

Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys
435 440 445

Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp
450 455 460

Lys Tyr Tyr Ser Phe Asn Tyr Glu Gly Ile Ala Arg Asn Leu Ser Cys
465 470 475 480

Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro
485 490 495

Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe
500 505 510

Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys
515 520 525

Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met
530 535 540

Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu
545 550 555 560

Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu
565 570 575

Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn

580 585 590

His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val
595 600 605

His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu
610 615 620

Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr
625 630 635 640

Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr
645 650 655

Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys
660 665 670

Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu
675 680 685

Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser
690 695 700

Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu
705 710 715 720

Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser
725 730 735

Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile
740 745 750

Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser
755 760 765

Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr
770 775 780

Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp
785 790 795 800

Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys
805 810 815

Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe
820 825 830

Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys
835 840 845

Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn
850 855 860

Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu
865 870 875 880

Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr
885 890 895

Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu
900 905 910

Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp
915 920 925

<210> 28

<211> 1155

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP121-Fc Amino Acid Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (92)..(93)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (929)..(1155)

<223> Indicate Fc sequence

<400> 28

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala
50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu
65 70 75 80

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

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

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

Gly Ile Ile Asp Asn Lys Met Tyr Asp Pro Lys Met Asn Ala Ser Phe
275 280 285
Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu
290 295 300
Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

305 310 315 320

Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

325 330 335

Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

340 345 350

Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

355 360 365

Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

370 375 380

Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

385 390 395 400

Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

405 410 415

Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

420 425 430

Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

435 440 445

Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

485 490 495

Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

500 505 510

Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

515 520 525

Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

530 535 540

Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu

545 550 555 560

Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu
565 570 575
Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn
580 585 590

His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val
595 600 605
His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu
610 615 620
Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr
625 630 635 640
Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr
645 650 655

Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys
660 665 670
Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu
675 680 685
Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser
690 695 700
Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu
705 710 715 720

Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser
725 730 735
Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile
740 745 750
Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser
755 760 765
Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr
770 775 780

Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp
785 790 795 800
Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys

805 810 815

Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe

820 825 830

Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys

835 840 845

Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn

850 855 860

Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu

865 870 875 880

Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr

885 890 895

Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu

900 905 910

Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Leu Ile Asn

915 920 925

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

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
1055 1060 1065
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
1070 1075 1080
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
1085 1090 1095

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
1100 1105 1110
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
1115 1120 1125
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
1130 1135 1140
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1145 1150 1155
<210> 29
<
211> 1550
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP121-ALB Amino Acid Sequence
<220><221> SIGNAL
<222> (92)..(93)
<223> Cleavage point of the signal peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (933)..(1550)
<223> Indicate Albumin sequence
<400> 29
Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15
Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

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

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

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

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

Ser Leu Lys Ser Lys Glu Lys Phe Asn Pro Glu Trp Tyr Lys Gly Glu

290 295 300

Pro Ile Trp Val Thr Ala Lys Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Thr Phe

305 310 315 320

Phe Trp Pro Gly Ser Asp Val Glu Ile Asn Gly Ile Phe Pro Asp Ile

325 330 335

Tyr Lys Met Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Leu Ala

340 345 350

Val Leu Gln Trp Leu Gln Leu Pro Lys Asp Glu Arg Pro His Phe Tyr

355 360 365

Thr Leu Tyr Leu Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ser Tyr Gly Pro

370 375 380

Val Ser Ser Glu Val Ile Lys Ala Leu Gln Arg Val Asp Gly Met Val

385 390 395 400

Gly Met Leu Met Asp Gly Leu Lys Glu Leu Asn Leu His Arg Cys Leu

405 410 415

Asn Leu Ile Leu Ile Ser Asp His Gly Met Glu Gln Gly Ser Cys Lys

420 425 430

Lys Tyr Ile Tyr Leu Asn Lys Tyr Leu Gly Asp Val Lys Asn Ile Lys

435 440 445

Val Ile Tyr Gly Pro Ala Ala Arg Leu Arg Pro Ser Asp Val Pro Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Glu Pro Asn Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Lys His Phe Leu Pro

485 490 495

Lys Arg Leu His Phe Ala Lys Ser Asp Arg Ile Glu Pro Leu Thr Phe

500 505 510

Tyr Leu Asp Pro Gln Trp Gln Leu Ala Leu Asn Pro Ser Glu Arg Lys

515 520 525

Tyr Cys Gly Ser Gly Phe His Gly Ser Asp Asn Val Phe Ser Asn Met

530 535 540

Gln Ala Leu Phe Val Gly Tyr Gly Pro Gly Phe Lys His Gly Ile Glu
545 550 555 560
Ala Asp Thr Phe Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu
565 570 575
Leu Asn Leu Thr Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn
580 585 590
His Leu Leu Lys Asn Pro Val Tyr Thr Pro Lys His Pro Lys Glu Val
595 600 605

His Pro Leu Val Gln Cys Pro Phe Thr Arg Asn Pro Arg Asp Asn Leu
610 615 620
Gly Cys Ser Cys Asn Pro Ser Ile Leu Pro Ile Glu Asp Phe Gln Thr
625 630 635 640
Gln Phe Asn Leu Thr Val Ala Glu Glu Lys Ile Ile Lys His Glu Thr
645 650 655
Leu Pro Tyr Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Glu Asn Thr Ile Cys
660 665 670

Leu Leu Ser Gln His Gln Phe Met Ser Gly Tyr Ser Gln Asp Ile Leu
675 680 685
Met Pro Leu Trp Thr Ser Tyr Thr Val Asp Arg Asn Asp Ser Phe Ser
690 695 700
Thr Glu Asp Phe Ser Asn Cys Leu Tyr Gln Asp Phe Arg Ile Pro Leu
705 710 715 720
Ser Pro Val His Lys Cys Ser Phe Tyr Lys Asn Asn Thr Lys Val Ser
725 730 735

Tyr Gly Phe Leu Ser Pro Pro Gln Leu Asn Lys Asn Ser Ser Gly Ile
740 745 750
Tyr Ser Glu Ala Leu Leu Thr Thr Asn Ile Val Pro Met Tyr Gln Ser
755 760 765
Phe Gln Val Ile Trp Arg Tyr Phe His Asp Thr Leu Leu Arg Lys Tyr
770 775 780
Ala Glu Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Val Phe Asp

785 790 795 800

Phe Asp Tyr Asp Gly Arg Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Arg Gln Lys
805 810 815
Arg Arg Val Ile Arg Asn Gln Glu Ile Leu Ile Pro Thr His Phe Phe
820 825 830
Ile Val Leu Thr Ser Cys Lys Asp Thr Ser Gln Thr Pro Leu His Cys
835 840 845
Glu Asn Leu Asp Thr Leu Ala Phe Ile Leu Pro His Arg Thr Asp Asn
850 855 860

Ser Glu Ser Cys Val His Gly Lys His Asp Ser Ser Trp Val Glu Glu
865 870 875 880
Leu Leu Met Leu His Arg Ala Arg Ile Thr Asp Val Glu His Ile Thr
885 890 895
Gly Leu Ser Phe Tyr Gln Gln Arg Lys Glu Pro Val Ser Asp Ile Leu
900 905 910
Lys Leu Lys Thr His Leu Pro Thr Phe Ser Gln Glu Asp Arg Ser Gly
915 920 925

Ser Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val
930 935 940
Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys
945 950 955 960
Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys
965 970 975
Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr
980 985 990

Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr
995 1000 1005
Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His
1010 1015 1020
Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu
1025 1030 1035

Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
1040 1045 1050

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu
1055 1060 1065
Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe
1070 1075 1080
Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val
1085 1090 1095
Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr
1100 1105 1110

Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala
1115 1120 1125
Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu
1130 1135 1140
Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser
1145 1150 1155
Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
1160 1165 1170

Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
1175 1180 1185
Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His
1190 1195 1200
Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys
1205 1210 1215
Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr
1220 1225 1230

Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu
1235 1240 1245
Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala
1250 1255 1260
Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys

1295 1300 1305

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro

1310 1315 1320

Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu

1325 1330 1335

Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys

1340 1345 1350

Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr

1355 1360 1365

Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala

1370 1375 1380

Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

1385 1390 1395

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu

1400 1405 1410

Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

1415 1420 1425

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

1430 1435 1440

Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

1445 1450 1455

Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro

1460 1465 1470

Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu

1475 1480 1485

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val

1490 1495 1500

Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala
1505 1510 1515
Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr
1520 1525 1530

Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe
1535 1540 1545
Glu Lys
1550

<210> 30
<211> 1147
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> ENPP121-NPP3-Fc sequence
<220><221> SIGNAL
<222> (95)..(96)
<223> Cleavage point of the signal peptide sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (921)..(1147)
<400> 30
Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

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

Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala Lys
85 90 95
Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu

100 105 110

Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys

115 120 125

Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys

130 135 140

Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys

145 150 155 160

Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu

195 200 205

Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr

210 215 220

Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile His Ser Lys

225 230 235 240

Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr

245 250 255

Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Asn

260 265 270

Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu

275 280 285

Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala

290 295 300

Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu

305 310 315 320

Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly

325 330 335

Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp

340 345 350

Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu
355 360 365
Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala Arg Val Ile
370 375 380
Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu Met Glu Gly
385 390 395 400

Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala
405 410 415
Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr
420 425 430
Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala
435 440 445
Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe Ser Phe Asn
450 455 460

Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro Asp Gln His
465 470 475 480
Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala
485 490 495
Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp
500 505 510
Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly Gly Asn His
515 520 525

Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe Leu Ala His
530 535 540
Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile
545 550 555 560
Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro
565 570 575
Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Val Pro Phe
580 585 590

Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly

595 600 605

Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe Cys Pro His

610 615 620

Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met Leu Asn Leu

625 630 635 640

Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly

645 650 655

Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu Leu Tyr His

660 665 670

Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met Pro Met Trp

675 680 685

Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro

690 695 700

Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro Pro Ser Glu

705 710 715 720

Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile Thr His Gly

725 730 735

Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp

740 745 750

Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys

755 760 765

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

770 775 780

Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr

785 790 795 800

Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His Leu Ala Asn

805 810 815

Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu Thr Ser Cys

820 825 830

Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val

835 840 845

Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro
850 855 860
Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe Thr Ala His
865 870 875 880
Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr
885 890 895
Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr
900 905 910

Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
915 920 925
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
930 935 940
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
945 950 955 960
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
965 970 975

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
980 985 990
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
995 1000 1005
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
1010 1015 1020
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
1025 1030 1035

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
1040 1045 1050
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
1055 1060 1065
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
1070 1075 1080
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Ser Pro Gly Lys

1145

<210> 31

<211> 1542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP121-NPP3-Albumin sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (95)..(96)

<223> Cleavage point of the signal peptide sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (935)..(1542)

<223> Indicate Albumin sequence

<400> 31

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly

1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly

20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu

65 70 75 80

Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala Lys

85 90 95

Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg Gly Leu

100 105 110

Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp Cys Cys

115 120 125

Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp Met Cys

130 135 140

Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Arg Leu Glu Ala Ser Leu Cys Ser Cys

145 150 155 160

Ser Asp Asp Cys Leu Gln Arg Lys Asp Cys Cys Ala Asp Tyr Lys Ser

165 170 175

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

180 185 190

Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro Val Ile Leu

195 200 205

Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr Trp Asp Thr

210 215 220

Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile His Ser Lys

225 230 235 240

Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn His Tyr Thr

245 250 255

Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile Asp Asn Asn

260 265 270

Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser Ser Lys Glu

275 280 285

Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp Leu Thr Ala

290 295 300

Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro Gly Ser Glu

305 310 315 320

Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro Tyr Asn Gly

325 330 335

```
Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys Trp Leu Asp
            340                 345                 350
Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr Phe Glu Glu

        355                 360                 365
Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala Arg Val Ile
    370                 375                 380
Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu Met Glu Gly
385                 390                 395                 400
Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile Leu Leu Ala
                405                 410                 415
Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu Tyr Met Thr

            420                 425                 430
Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu Gly Pro Ala
        435                 440                 445
Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe Ser Phe Asn
    450                 455                 460
Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro Asp Gln His
465                 470                 475                 480
Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu His Tyr Ala

                485                 490                 495
Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp Gln Gln Trp
            500                 505                 510
Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly Gly Asn His
        515                 520                 525
Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe Leu Ala His
    530                 535                 540
Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe Glu Asn Ile

545                 550                 555                 560
Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln Pro Ala Pro
                565                 570                 575
Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys Val Pro Phe
```

580 585 590

Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser Val Cys Gly

595 600 605

Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe Cys Pro His

610 615 620

Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met Leu Asn Leu

625 630 635 640

Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu Pro Phe Gly

645 650 655

Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu Leu Tyr His

660 665 670

Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met Pro Met Trp

675 680 685

Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro Leu Pro Pro

690 695 700

Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro Pro Ser Glu

705 710 715 720

Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile Thr His Gly

725 730 735

Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser Gln Tyr Asp

740 745 750

Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu Phe Arg Lys

755 760 765

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

770 775 780

Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp Tyr Asn Tyr

785 790 795 800

Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His Leu Ala Asn

805 810 815

Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu Thr Ser Cys

820 825 830

Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp Leu Asp Val
835 840 845
Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu Ser Cys Pro
850 855 860
Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe Thr Ala His

865 870 875 880
Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu Asp Phe Tyr
885 890 895
Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu Lys Thr Tyr
900 905 910
Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
915 920 925
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu

930 935 940
Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala
945 950 955 960
His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His
965 970 975
Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys
980 985 990
Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala

995 1000 1005
Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser
1010 1015 1020
Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu
1025 1030 1035
Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu
1040 1045 1050
Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro

1055 1060 1065
Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr

1070 1075 1080

Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His

1085 1090 1095

Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu

1100 1105 1110

Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

1145 1150 1155

Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala

1160 1165 1170

Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu

1175 1180 1185

Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

1190 1195 1200

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu

1205 1210 1215

Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu

1220 1225 1230

Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu

1235 1240 1245

Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

1250 1255 1260

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala

1295 1300 1305

Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn

1310 1315 1320

Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu

1325 1330 1335

Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr

1340 1345 1350

Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

1355 1360 1365

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu

1370 1375 1380

Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

1385 1390 1395

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala

1400 1405 1410

Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

1415 1420 1425

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

1430 1435 1440

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

1445 1450 1455

Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr

1460 1465 1470

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

1475 1480 1485

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys

1490 1495 1500

Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys

1505 1510 1515

Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu

1520 1525 1530

Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

1535 1540

<210> 32

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP121GLK Protein Export Signal Sequence

<400> 32

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala
50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu
65 70 75 80

Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala Gly
85 90 95

Leu Lys

<210> 33

<211> 623

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Albumin Sequence

<400> 33

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met
1 5 10 15

Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala Phe
20 25 30

Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His

```
        35                  40                  45
Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile
    50                  55                  60

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

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

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

Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys
            260                 265                 270
Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
        275                 280                 285
```

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys
290 295 300
Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys
305 310 315 320

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

Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys
385 390 395 400
Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe
405 410 415
Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp
420 425 430
Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val
435 440 445

Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu
450 455 460
Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro
465 470 475 480
Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu
485 490 495
Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val
500 505 510

Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser
515 520 525
Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu

530 535 540

Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys

545 550 555 560

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro

565 570 575

Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln

580 585 590

Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser

595 600 605

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

610 615 620

<210> 34

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG Fc domain, Fc

<400> 34

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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr 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> 35

<211> 618

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Albumin Sequence

<400> 35

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala

20 25 30

His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu

35 40 45

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala

50 55 60

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

85 90 95

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala

100 105 110

Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala

130 135 140

Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly

145 150 155 160

His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro

165 170 175

Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys

180 185 190

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

195 200 205

Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys

210 215 220

Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val

225 230 235 240

Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr

245 250 255

Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly

260 265 270

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met

275 280 285

Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp

325 330 335

Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

340 345 350

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys

370 375 380

Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu

385 390 395 400

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys

405 410 415

Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

420 425 430

Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

435 440 445

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu

450 455 460

Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile

465 470 475 480

Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

485 490 495

Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe

500 505 510

Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

515 520 525

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu

530 535 540

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys

545 550 555 560

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala

565 570 575

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe

580 585 590

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

595 600 605

Arg Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

610 615

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP2 Signal Peptide

<400> 36

Leu Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala

1 5 10 15

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Sequence ENPP7

<400> 37

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala

20

<210> 38

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal sequence ENPP7

<400> 38

Met Arg Gly Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Ala Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ala Pro Gly Ala Gly Ala

20

<210> 39

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Sequence ENPP1-2-1

<400

> 39

Met Glu Arg Asp Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ser Arg Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Pro Arg Glu Gly Pro Ala Gly Asn Gly Arg Asp Arg Gly
20 25 30

Arg Ser His Ala Ala Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Leu Leu Ala Pro Met Asp Val Gly Glu Glu Pro Leu Glu Lys Ala Ala
50 55 60

Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Lys Ile Ile Ser Leu
65 70 75 80

Phe Thr Phe Ala Val Gly Val Asn Ile Cys Leu Gly Phe Thr Ala
85 90 95

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> exENPP3

<400> 40

Leu Leu Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Lys

<210> 41

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Sequence ENPP5

<400> 41

Met Thr Ser Lys Phe Leu Leu Val Ser Phe Ile Leu Ala Ala Leu Ser
1 5 10 15

Leu Ser Thr Thr Phe Ser
20

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal Sequence - Azurocidin

<400> 42

Met Thr Arg Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Ala Gly Leu Leu Ala Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ala

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Features section of the listing that any one or all of amino acids 1-15 can either be present or absent

<400> 43

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 44

Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Phe Leu Arg Arg Ile Gly Arg Phe Gly

1 5 10 15

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 45

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Pro Arg Gly Asp Thr

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 46

Ala Pro Trp His Leu Ser Ser Gln Tyr Ser Arg Thr

1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 47

Ser Thr Leu Pro Ile Pro His Glu Phe Ser Arg Glu

1 5 10

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 48

Val Thr Lys His Leu Asn Gln Ile Ser Gln Ser Tyr

1 5 10

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Features section of the listing that any one or all of amino

acids 2-15 can either be present or absent

<400> 49

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1 5 10 15

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 50

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 51

Arg Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 52

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Features section of the listing that any one or all of amino acids 2-15 can either be present or absent

<400> 52

Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp

1 5 10 15

<210> 53

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 53

Leu Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10 15

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 54

Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10 15

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 55

Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 56

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 56

Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 57

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 57

Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 58

Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 59

Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 60

Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 61

Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 62

Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 63

Gly Leu Gly Leu Arg Lys

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 64

Leu Gly Leu Arg Lys

1 5

<210> 65

<211> 4

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 65

Gly Leu Arg Lys

1

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Features section of the listing that any one or all of amino acids 1-15 can either be present or absent

<400> 66

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Features section of the listing that any one or all of amino acids 2-15 can either be present or absent

<400> 67

Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp

1 5 10 15

<210> 68

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Amino acids 6-50 can either be present or absent in groups of

5(GGGGS) starting at position 6

<400> 68

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 69

<211> 2625

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP3 Nucleotide sequence

<400> 69

atggaatcta cgttgacttt agcaacggaa caacctgtta agaagaacac tcttaagaaa 60

tataaaatag cttgcattgt tcttcttgct ttgctggtga tcatgtcact tggattaggc 120

ctggggcttg gactcaggaa actggaaaag caaggcagct gcaggaagaa gtgctttgat 180

gcatcattta gaggactgga gaactgccgg tgtgatgtgg catgtaaaga ccgaggtgat 240

tgctgctggg attttgaaga cacctgtgtg gaatcaactc gaatatggat gtgcaataaa 300

tttcgttgtg gagagaccag attagaggcc agcctttgct cttgttcaga tgactgtttg 360

cagaggaaag attgctgtgc tgactataag agtgtttgcc aaggagaaac ctcatggctg 420

gaagaaaact gtgacacagc ccagcagtct cagtgcccag aagggtttga cctgccacca 480

gttatcttgt tttctatgga tggatttaga gctgaatatt tatacacatg ggatacttta 540

atgccaaata tcaataaact gaaaacatgt ggaattcatt caaaatacat gagagctatg 600

tatcctacca aaaccttccc aaatcattac accattgtca cgggcttgta tccagagtca 660

catggcatca ttgacaataa tatgtatgat gtaaatctca acaagaattt ttcactttct 720

tcaaaggaac aaaataatcc agcctggtgg catgggcaac caatgtggct gacagcaatg 780

tatcaaggtt taaaagccgc tacctacttt tggcccggat cagaagtggc tataaatggc 840

tcctttcctt ccatatacat gccttacaac ggaagtgtcc catttgaaga gaggatttct 900

acactgttaa aatggctgga cctgcccaaa gctgaaagac ccaggtttta taccatgtat 960

tttgaagaac ctgattcctc tggacatgca ggtggaccag tcagtgccag agtaattaaa 1020

gccttacagg tagtagatca tgcttttggg atgttgatgg aaggcctgaa gcagcggaat 1080

ttgcacaact gtgtcaatat catccttctg gctgaccatg gaatggacca gacttattgt 1140

aacaagatgg aatacatgac tgattatttt cccagaataa acttcttcta catgtacgaa 1200

gggcctgccc cccgcatccg agctcataat atacctcatg actttttag ttttaattct 1260

gaggaaattg ttagaaacct cagttgccga aaacctgatc agcatttcaa gccctatttg 1320

actcctgatt tgccaaagcg actgcactat gccaagaacg tcagaatcga caaagttcat 1380

ctctttgtgg atcaacagtg gctggctgtt aggagtaaat caaatacaaa ttgtggagga 1440

ggcaaccatg gttataacaa tgagtttagg agcatggagg ctatctttct ggcacatgga 1500

cccagtttta aagagaagac tgaagttgaa ccatttgaaa atattgaagt ctataaccta 1560

atgtgtgatc ttctacgcat tcaaccagca ccaaacaatg gaacccatgg tagtttaaac 1620

catcttctga aggtgccttt ttatgagcca tcccatgcag aggaggtgtc aaagttttct 1680

gtttgtggct ttgctaatcc attgcccaca gagtctcttg actgtttctg ccctcaccta 1740

caaaatagta ctcagctgga acaagtgaat cagatgctaa atctcaccca agaagaaata 1800

acagcaacag tgaaagtaaa tttgccattt gggaggccta gggtactgca gaagaacgtg 1860

gaccactgtc tcctttacca cagggaatat gtcagtggat ttggaaaagc tatgaggatg 1920

cccatgtgga gttcatacac agtccccccag ttgggagaca catcgcctct gcctcccact 1980

gtcccagact gtctgcgggc tgatgtcagg gttcctcctt ctgagagcca aaaatgttcc 2040

ttctatttag cagacaagaa tatcacccac ggcttcctct atcctcctgc cagcaataga 2100

acatcagata gccaatatga tgctttaatt actagcaatt tggtacctat gtatgaagaa 2160

ttcagaaaaa tgtgggacta cttccacagt gttcttctta taaaacatgc cacagaaaga 2220

aatggagtaa atgtggttag tggaccaata tttgattata attatgatgg ccattttgat 2280

gctccagatg aaattaccaa acatttagcc aacactgatg ttcccatccc aacacactac 2340

tttgtggtgc tgaccagttg taaaaacaag agccacacac cggaaaactg ccctgggtgg 2400

ctggatgtcc tacccttttat catccctcac cgacctacca acgtggagag ctgtcctgaa 2460

ggtaaaccag aagctctttg ggttgaagaa agatttacag ctcacattgc ccgggtccgt 2520

gatgtagaac ttctcactgg gcttgacttc tatcaggata aagtgcagcc tgtctctgaa 2580

attttgcaac taaagacata tttaccaaca tttgaaacca ctatt 2625

<210> 70

<211> 2775

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ENPP1 Nucleotide sequence

<400> 70

atggaacggg acggctgtgc cggcggagga tcaagaggcg gagaaggcgg cagagcccct 60

agagaaggac ctgccggcaa cggcagagac agaggcagat ctcatgccgc cgaagcccct 120

ggcgatcctc aggctgctgc ttctctgctg gcccccatgg atgtgggcga ggaacctctg 180

gaaaaggccg ccagagccag aaccgccaag gaccccaaca cctacaaggt gctgagcctg 240

gtgctgtccg tgtgcgtgct gaccaccatc ctgggctgca tcttcggcct gaagcccagc 300

tgcgccaaag aagtgaagtc ctgcaagggc cggtgcttcg agcggacctt cggcaactgc 360

agatgcgacg ccgcctgtgt ggaactgggc aactgctgcc tggactacca ggaaacctgc 420

atcgagcccg agcacatctg gacctgcaac aagttcagat gcggcgagaa gcggctgacc 480

agatccctgt gtgcctgcag cgacgactgc aaggacaagg gcgactgctg catcaactac 540

agcagcgtgt gccagggcga gaagtcctgg gtggaagaac cctgcgagag catcaacgag 600

ccccagtgcc ctgccggctt cgagacacct cctaccctgc tgttcagcct ggacggcttt 660

cgggccgagt acctgcacac atggggaggc ctgctgcccg tgatcagcaa gctgaagaag 720

tgcggcacct acaccaagaa catgcggccc gtgtacccca ccaagacctt ccccaaccac 780

tactccatcg tgaccggcct gtaccccgag agccacggca tcatcgacaa caagatgtac 840

gaccccaaga tgaacgccag cttcagcctg aagtccaaag agaagttcaa ccccgagtgg 900

tataagggcg agcccatctg ggtcaccgcc aagtaccagg gcctgaaaag cggcacattc 960

ttttggcccg gcagcgacgt ggaaatcaac ggcatcttcc ccgacatcta taagatgtac 1020

aacggcagcg tgcccttcga ggaacggatc ctggctgtgc tgcagtggct gcagctgccc 1080

aaggatgagc ggccccactt ctacaccctg tacctggaag aacctgacag cagcggccac 1140

agctacggcc ctgtgtccag cgaagtgatc aaggccctgc agcgggtgga cggcatggtg 1200

ggaatgctga tggacggcct gaaagagctg aacctgcaca gatgcctgaa cctgatcctg 1260

atcagcgacc acggcatgga acagggatcc tgcaagaagt acatctacct gaacaagtac 1320

ctgggcgacg tgaagaacat caaagtgatc tacggcccag ccgccagact gaggcctagc 1380

gacgtgcccg acaagtacta cagcttcaac tacgagggaa tcgcccggaa cctgagctgc 1440

agagagccca accagcactt caagccctac ctgaagcact tcctgcccaa gcggctgcac 1500

ttcgccaaga gcgacagaat cgagcccctg accttctacc tggaccccca gtggcagctg 1560

gccctgaatc ccagcgagag aaagtactgc ggcagcggct tccacggctc cgacaacgtg 1620

ttcagcaaca tgcaggccct gttcgtgggc tacggacccg gctttaagca cggcatcgag 1680

gccgacacct tcgagaacat cgaggtgtac aatctgatgt gcgacctgct gaatctgacc 1740

cctgccccca acaatggcac ccacggcagc ctgaaccatc tgctgaagaa ccccgtgtac 1800

acccctaagc accccaaaga ggtgcacccc ctggtgcagt gccccttcac cagaaacccc 1860

agagacaacc tgggctgtag ctgcaacccc agcatcctgc ccatcgagga cttccagacc 1920

cagttcaacc tgaccgtggc cgaggaaaag atcatcaagc acgagacact gccctacggc 1980

agaccccggg tgctgcagaa agagaacacc atctgcctgc tgagccagca ccagttcatg 2040

agcggctact cccaggacat cctgatgccc ctgtggacca gctacaccgt ggaccggaac 2100

gacagcttct ccaccgagga tttcagcaac tgcctgtacc aggatttccg gatccccctg 2160

agccccgtgc acaagtgcag cttctacaag aacaacacca aggtgtccta cggcttcctg 2220

agccctcccc agctgaacaa gaacagctcc ggcatctaca gcgaggccct gctgactacc 2280

aacatcgtgc ccatgtacca gagcttccaa gtgatctggc ggtacttcca cgacaccctg 2340

ctgcggaagt acgccgaaga acggaacggc gtgaacgtgg tgtccggccc agtgttcgac 2400

ttcgactacg acggcagatg tgacagcctg gaaaatctgc ggcagaaaag aagagtgatc 2460

cggaaccagg aaattctgat ccctacccac ttctttatcg tgctgacaag ctgcaaggat 2520

accagccaga cccccctgca ctgcgagaac ctggataccc tggccttcat cctgcctcac 2580

cggaccgaca acagcgagag ctgtgtgcac ggcaagcacg acagctcttg ggtggaagaa 2640

ctgctgatgc tgcaccgggc cagaatcacc gatgtggaac acatcaccgg cctgagcttt 2700

taccagcagc ggaaagaacc cgtgtccgat atcctgaagc tgaaaaccca tctgcccacc 2760

ttcagccagg aagat 2775

<210> 71

<211> 3255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Azurocidin-ENPP1-FC Nucleotide sequence

<400> 71

ggtaccgcca ccatgacaag actgacagtg ctggctctgc tggccggact gttggcctct 60

tctagagctg ctccttcctg cgccaaagaa gtgaagtcct gcaagggcag atgcttcgag 120

cggaccttcg gcaactgtag atgtgacgcc gcttgcgtgg aactgggcaa ctgctgcctg 180

gactaccaag agacatgcat cgagcccgag cacatctgga cctgcaacaa gttcagatgc 240

ggcgagaagc ggctgaccag atctctgtgc gcctgctctg acgactgcaa ggacaagggc 300

gactgctgca tcaactactc ctctgtgtgc cagggcgaga agtcctgggt tgaagaaccc 360

tgcgagtcca tcaacgagcc tcagtgtcct gccggcttcg agacacctcc tactctgctg 420

ttctccctgg atggcttcag agccgagtac ctgcatactt ggggaggcct gctgccagtg 480

atctccaagc tgaagaagtg cggcacctac accaagaaca tgaggcctgt gtaccctacc 540

aagacattcc ccaaccacta ctccatcgtg accggcctgt atcctgagag ccacggcatc 600

atcgacaaca agatgtacga ccccaagatg aacgcctcct tcagcctgaa gtccaaagag 660

aagttcaacc ccgagtggta taagggcgag cctatctggg tcaccgctaa gtaccaggga 720

ctgaagtctg gcaccttctt ttggcctggc tccgacgtgg aaatcaacgg catcttcccc 780

gacatctata agatgtacaa cggctccgtg cctttcgagg aacgcattct ggctgttctg 840

cagtggctgc agctgcctaa ggatgagagg cctcacttct acaccctgta cctggaagaa 900

cctgactcct ccggccactc ttatggccct gtgtcctctg aagtgatcaa ggccctgcag 960

cgagtggacg gaatggtcgg aatgctgatg gacggcctga aagagctgaa cctgcacaga 1020

tgcctgaacc tgatcctgat ctccgaccac ggcatggaac aggggagctg caagaagtac 1080

atctacctga acaagtacct gggcgacgtg aagaacatca aagtgatcta cggcccagcc 1140

gccagactga ggccttctga tgtgcctgac aagtactact ccttcaacta cgagggaatc 1200

gcccggaacc tgtcctgcag agagcctaac cagcacttca agccctacct gaagcacttt 1260

ctgcctaagc ggctgcactt cgccaagtct gacagaatcg agcccctgac cttctatctg 1320

gaccctcagt ggcagctggc cctgaatcct agcgagagaa agtactgtgg ctccggcttc 1380

cacggctccg acaacgtgtt ctctaatatg caggccctgt tcgtcggcta cggccctggc 1440

tttaaacacg gcatcgaggc cgacaccttc gagaacatcg aggtgtacaa tctgatgtgt 1500

gacctgctga atctgacccc tgctcctaac aacggcaccc acggatctct gaaccatctg 1560

ctgaagaatc ccgtgtacac ccctaagcac cccaaagagg ttcaccctct ggtccagtgt 1620

cctttcacca gaaatcctcg ggacaacctg ggctgctctt gcaacccttc tatcctgcct 1680

atcgaggact ttcagaccca gttcaacctg accgtggccg aggaaaagat catcaagcac 1740

gagacactgc cctacggcag acctagagtg ctgcagaaag agaacaccat ctgcctgctg 1800

tcccagcacc agttcatgtc cggctactcc caggacatcc tgatgcctct gtggacctcc 1860

tacaccgtgg accggaacga tagcttctcc accgaggact tcagcaactg cctgtaccag 1920
gatttcagaa tccctctgag ccccgtgcac aagtgcagct tctacaagaa caacaccaag 1980
gtgtcctacg gcttcctgtc tcctccacag ctgaacaaga actccagcgg catctactct 2040
gaggccctgc tgaccaccaa catcgtgccc atgtaccagt ccttccaagt gatctggcgg 2100
tacttccacg acaccctgct gaggaagtac gccgaagaaa gaaacggcgt gaacgtggtg 2160
tctggccccg tgttcgactt cgactacgac ggcagatgcg actctctgga aaacctgcgg 2220
cagaaaagac gagtgatccg gaatcaagag atcctgattc ctacacactt ctttatcgtg 2280

ctgaccagct gcaaggatac ctctcagacc cctctgcact gcgagaatct ggacaccctg 2340
gccttcattc tgcctcacag aaccgacaac tccgagtcct gtgtgcacgg caagcacgac 2400
tcctcttggg tcgaagaact gctgatgctg caccgggcca gaatcaccga tgtggaacac 2460
atcaccggcc tgagcttcta ccagcagcgg aaagaacctg tgtccgatat cctgaagctg 2520
aaaacccatc tgccaacctt cagccaagag gacctgatca acgacaagac ccacacctgt 2580
cctccatgtc ctgctccaga actgctcgga ggcccctctg tgttcctgtt tccacctaag 2640
ccaaaggaca cactgatgat ctctcggacc cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 2700

tctcacgaag atcccgaagt caagttcaat tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac 2760
gccaagacca agcctagaga ggaacagtac aactccacct acagagtggt gtccgtgctg 2820
actgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag 2880
gctctgcccg ctcctatcga aaagaccatc tccaaggcta agggccagcc tcgggaacct 2940
caggtttaca ccctgcctcc atctcgggaa gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc 3000
tgcctggtca agggcttcta cccttccgat atcgccgtgg aatgggagtc caatggccag 3060
cctgagaaca actacaagac aacccctcct gtgctggaca gcgacggctc attcttcctg 3120

tactctaagc tgacagtgga caagtcccgg tggcagcaag gcaatgtgtt ttcctgctct 3180
gtgatgcacg aggccctcca caatcactac acccagaagt ccctgtctct gtcccctggc 3240
aaatgatagc tcgag 3255

<210> 72
<211> 3219
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Azurocidin-ENPP3-FC Nucleotide sequence
<400> 72

atgaccagac tgaccgtgct ggccctgctg gccggcctgc tggccagcag cagagccgcc 60

aagcagggca gctgcagaaa gaagtgcttc gacgccagct tcagaggcct ggagaactgc 120

agatgcgacg tggcctgcaa ggacagaggc gactgctgct gggacttcga ggacacctgc 180

gtggagagca ccagaatctg gatgtgcaac aagttcagat gcggcgagac cagactggag 240

gccagcctgt gcagctgcag cgacgactgc ctgcagagaa aggactgctg cgccgactac 300

aagagcgtgt gccagggcga gaccagctgg ctggaggaga actgcgacac cgcccagcag 360

agccagtgcc ccgagggctt cgacctgccc cccgtgatcc tgttcagcat ggacggcttc 420

agagccgagt acctgtacac ctgggacacc ctgatgccca acatcaacaa gctgaagacc 480

tgcggcatcc acagcaagta catgagagcc atgtacccca ccaagacctt ccccaaccac 540

tacaccatcg tgaccggcct gtaccccgag agccacggca tcatcgacaa caacatgtac 600

gacgtgaacc tgaacaagaa cttcagcctg agcagcaagg agcagaacaa ccccgcctgg 660

tggcacggcc agcccatgaa cctgaccgcc atgtaccagg gcctgaaggc cgccacctac 720

ttctggcccg gcagcgaggt ggccatcaac ggcagcttcc ccagcatcta catgccctac 780

aacggcagcg tgcccttcga ggagagaatc agcaccctgc tgaagtggct ggacctgccc 840

aaggccgaga gacccagatt ctacaccatg tacttcgagg agcccgacag cagcggccac 900

gccggcggcc ccgtgagcgc cagagtgatc aaggccctgc aggtggtgga ccacgccttc 960

ggcatgctga tggagggcct gaagcagaga aacctgcaca actgcgtgaa catcatcctg 1020

ctggccgacc acggcatgga ccagacctac tgcaacaaga tggagtacat gaccgactac 1080

ttccccagaa tcaacttctt ctacatgtac gagggccccg cccccagaat cagagcccac 1140

aacatccccc acgacttctt cagcttcaac agcgaggaga tcgtgagaaa cctgagctgc 1200

agaaagcccg accagcactt caagccctac ctgacccccg acctgcccaa gagactgcac 1260

tacgccaaga acgtgagaat cgacaaggtg cacctgttcg tggaccagca gtggctggcc 1320

gtgagaagca agagcaacac caactgcggc ggcggcaacc acggctacaa caacgagttc 1380

agaagcatgg aggccatctt cctggcccac ggccccagct tcaaggagaa gaccgaggtg 1440

gagcccttcg agaacatcga ggtgtacaac ctgatgtgcg acctgctgag aatccagccc 1500

gcccccaaca acggcaccca cggcagcctg aaccacctgc tgaaggtgcc cttctacgag 1560

cccagccacg ccgaggaggt gagcaagttc agcgtgtgcg gcttcgccaa ccccctgccc 1620

accgagagcc tggactgctt ctgcccccac ctgcagaaca gcacccagct ggagcaggtg 1680

aaccagatgc tgaacctgac ccaggaggag atcaccgcca ccgtgaaggt gaacctgccc 1740

ttcggcagac ccagagtgct gcagaagaac gtggaccact gcctgctgta ccacagagag 1800

tacgtgagcg gcttcggcaa ggccatgaga atgcccatgt ggagcagcta caccgtgccc 1860
cagctgggcg acaccagccc cctgcccccc accgtgcccg actgcctgag agccgacgtg 1920
agagtgcccc ccagcgagag ccagaagtgc agcttctacc tggccgacaa gaacatcacc 1980
cacggcttcc tgtacccccc cgccagcaac agaaccagcg acagccagta cgacgccctg 2040
atcaccagca acctggtgcc catgtacgag gagttcagaa agatgtggga ctacttccac 2100
agcgtgctgc tgatcaagca cgccaccgag agaaacggcg tgaacgtggt gagcggcccc 2160
atcttcgact acaactacga cggccacttc gacgcccccg acgagatcac caagcacctg 2220

gccaacaccg acgtgcccat ccccacccac tacttcgtgg tgctgaccag ctgcaagaac 2280
aagagccaca cccccgagaa ctgccccggc tggctggacg tgctgccctt catcatcccc 2340
cacagaccca ccaacgtgga gagctgcccc gagggcaagc ccgaggccct gtgggtggag 2400
gagagattca ccgcccacat cgccagagtg agagacgtgg agctgctgac cggcctggac 2460
ttctaccagg acaaggtgca gcccgtgagc gagatcctgc agctgaagac ctacctgccc 2520
accttcgaga ccaccatcga caagacccac acctgccccc cctgccccgc ccccgagctg 2580
ctgggcggcc ccagcgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc 2640

agaaccccccg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaggaccc cgaggtgaag 2700
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag 2760
cagtacaaca gcacctacag agtggtgagc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 2820
aacggcaagg agtacaagtg caaggtgagc aacaaggccc tgcccgcccc catcgagaag 2880
accatcagca aggccaaggg ccagcccaga gagccccagg tgtacaccct gccccccagc 2940
agagaggaga tgaccaagaa ccaggtgagc ctgacctgcc tggtgaaggg cttctacccc 3000
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 3060

ccccccgtgc tggacagcga cggcagcttc ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag 3120
agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 3180
cactacaccc agaagagcct gagcctgagc cccggcaag 3219