



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월29일

(11) 등록번호 10-2616674

(24) 등록일자 2023년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/475 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07K 14/765 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 14/475 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7008673(분할)

(22) 출원일자(국제) 2014년07월31일

심사청구일자 2022년03월15일

(85) 번역문제출일자 2022년03월15일

(65) 공개번호 10-2022-0038829

(43) 공개일자 2022년03월29일

(62) 원출원 특허 10-2016-7005421

원출원일자(국제) 2014년07월31일

심사청구일자 2019년07월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/049254

(87) 국제공개번호 WO 2015/017710

국제공개일자 2015년02월05일

(30) 우선권주장

61/860,723 2013년07월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02013113008 A1*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 25 항

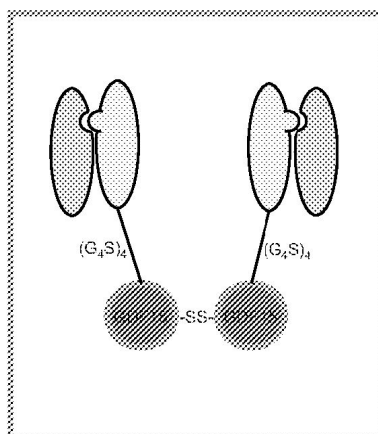
심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 성장 분화 인자 15(G D F-15) 작제물

(57) 요약

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

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07K 14/765 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

헝, 제키, 지.

미국 91362 캘리포니아주 사우전드 오크스 론 오크
 드라이브 559

햄버거, 아그네스, 에바

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 칼 알타 비
 스타 3885

베니언트-엘리슨, 뮌리엘

미국 91360 캘리포니아주 사우전드 오크스 카미노
 만자나스 645

시마모토, 그랜트

미국 91362 캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지 비
 아 폴리나스 368

민, 샤오산

미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 클레리스 레인
 2108

왕, 줄런

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 글렌브룩 드라
 이브 660

탕, 지에

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 모레노 애비뉴
 922

카난, 구나세카란

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 앰버튼 레인
 1056

목, 마리스

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 에스 듀이
 애비뉴 229

워커, 케네스

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 메사 애비뉴
 175

(56) 선행기술조사문헌

US06737056 B1
 US20110236375 A1
 US20130336981 A1
 US20150023960 A1
 US20090042780 A1*
 WO2012138919 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩타이드에 결합된 성장 분화 인자 15 (GDF15) 영역을 포함하는 융합 단백질이며, 상기 GDF15 영역이 서열 번호: 113, 116, 119, 122, 또는 125의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 결합되는 것인 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, HSA 폴리펩타이드가 서열 번호: 110의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8 또는 12와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 또는 55의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 5

제3항에 있어서, GDF15 영역이 서열 번호: 12와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 위치 3에서 돌연변이를 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서, 위치 3에서의 돌연변이가 N3Q 돌연변이인 융합 단백질.

청구항 7

제2항에 있어서, 융합 단백질이 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 또는 127의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 HSA 폴리펩타이드를 추가로 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 9

제8항에 있어서, 제2 HSA 폴리펩타이드가 서열 번호: 110의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 10

(i) 제1항의 융합 단백질을 포함하는 제1 단백질, 및
(ii) GDF15 영역을 포함하는 제2 단백질을 포함하는 이량체.

청구항 11

제10항에 있어서, 제2 단백질의 GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8 또는 12와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 12

제11항에 있어서, 제2 단백질의 GDF15 영역이 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52, 또는 55의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 13

제10항에 있어서, 제2 단백질의 GDF15 영역이 서열 번호: 12와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 위치 3에서 아스파르테이트 또는 글루타민 돌연변이를 포함하는 것인 이량체.

청구항 14

제13항에 있어서, 제2 단백질의 GDF15 영역의 위치 3에서의 돌연변이가 N3Q 돌연변이인 이량체.

청구항 15

제10항 또는 제11항에 있어서, 제2 단백질이 인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩타이드를 추가로 포함하는 것인 이량체.

청구항 16

제15항에 있어서, 제2 단백질의 HSA 폴리펩타이드가 서열 번호: 110의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 17

제15항에 있어서, 제2 단백질의 GDF15 영역이 폴리펩타이드 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 결합하는 것인 이량체.

청구항 18

제17항에 있어서, 제2 단백질의 폴리펩타이드 링커가 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 또는 128의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 19

제18항에 있어서, 제2 단백질의 폴리펩타이드 링커가 서열 번호: 18, 113, 116, 119, 122, 125, 또는 128의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 20

제19항에 있어서, 제2 단백질이 서열 번호: 112, 115, 118, 121, 124, 127 또는 130의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 21

제15항에 있어서, 제2 단백질이 제2 HSA 폴리펩타이드를 추가로 포함하는 것인 이량체.

청구항 22

제21항에 있어서, 제2 HSA 폴리펩타이드가 서열 번호: 110의 아미노산 서열을 포함하는 것인 이량체.

청구항 23

제10항 또는 제11항에 있어서, 제1 단백질 및 제2 단백질이 이황화 결합을 통해 연합된 것인 이량체.

청구항 24

제1항 또는 제2항의 융합 단백질 또는 제10항의 이량체를 포함하는, 대상체에서 대사 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 장애가 당뇨병, 비만, 이상지질혈증 또는 당뇨병성 신증인 약제학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 발명은 ASCII 양식으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며 이의 전문이 참조로 본원에 포함되어 있다. 2014년 7월 29일자로 생성된, 상기 ASCII 사본은 A-1850-WO-PCT_SL.txt로 명명되어 있으며 크기는 630,200바이트이다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 개시사항은 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 및 다량체에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 성장 분화 인자 15(GDF15)는 TGF β 슈퍼패밀리(superfamily)의 다양한 구성원이다. 이는 또한 마크로파아지 억제 사이토킨 1(MIC1)(참고: Bootcov MR, 1997, *Proc Natl Acad Sci* 94:11514-9), 태반 골 형태형성 인자(PLAB)(참고: Hromas R 1997, *Biochim Biophys Acta*. 1354:40-4), 태반 형질전환 성장 인자 베타(PTGFB)(참고: Lawton LN 1997, *Gene*. 203:17-26), 전립샘 기원 인자(PDF)(참조: Paralkar VM 1998, *J Biol Chem*. 273:13760-7), 및 비스테로이드성 소염 약물-활성화된 유전자(NAG-1)(참고: Baek SJ 2001, *J Biol Chem*. 276:33384-92)로 불린다.

[0007] 인간 GDF15 유전자는 염색체 19p13.2-13.1에 위치하고; 랫트 GDF15 유전자는 염색체 16에 위치하며; 마우스 GDF15 유전자는 염색체 8에 위치한다. GDF15 개방 판독 프레임(open reading frame)은 2개의 엑손(exon)에 걸쳐있다(참조: Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11 및 NCB1). 성숙한 GDF15 펩타이드는 다른 계열 구성원과 낮은 상동성을 공유한다(참고: Katoh M 2006, *Int J Mol Med*. 17:951-5.).

[0008] GDF15는 이엽기성 절단 부위에서 절단되어 카복시말단 성숙한 펩타이드를 방출하는 거대한 전구체 단백질로서 합성된다. 마우스 및 랫트 GDF15 프레프로-펩타이드(prepro-peptide) 둘 다 303개 아미노산을 함유한다. 인간의 완전한 길이의 전구체는 308개의 아미노산을 함유한다. 설치류의 성숙한 펩타이드는 RGRR(서열 번호: 1) 절단 부위에서 프로세싱 후 115개의 아미노산을 함유한다. 인간의 성숙한 펩타이드는 RGRRRAR(서열 번호: 2) 절단 부위에서 프로세싱 후 112개의 아미노산을 함유한다. 인간의 성숙한 GDF15 펩타이드는 랫트 및 마우스의 성숙한 GDF15 펩타이드와 66.1% 및 68.1%의 서열 유사성을 공유한다(참조: Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11; Bauskin AR 2000, *EMBO J*. 19:2212-20; NCB1). 성숙한 GDF15 펩타이드에는 글리코실화 부위가 존재하지 않는다.

[0009] 성숙한 GDF15 펩타이드는 시스테인 노트 모티프(cysteine knot motif)(3개의 쇠내 이황화 결합을 가짐) 및 TGF β 슈퍼패밀리 구성원에 대해 대표적인 단일의 쇠간 이황화 결합의 형성에 필요한 7개의 보존된 시스테인 잔기를 함유한다. 성숙한 GDF15 펩타이드는 4번째 쇠내 이황화 결합을 형성하는 2개의 추가의 시스테인 잔기를 추가로 함유한다. 생물학적으로 활성인 GDF15는 하나의 쇠간 이황화 결합에 의해 공유적으로 연결된 성숙한 펩타이

드의 25KD 단독이량체이다.

[0010] GDF15 순환 수준은 다수의 병리학적 및 생리학적 상태, 주로 주목하게는 임신(참조: Moore AG 2000, *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4781-4788), β -지중해 빈혈(참조: Tanno T 2007, *Nat Med* 13:1096-101; Zimmermann MB, 2008 *Am J Clin Nutr* 88:1026-31), 및 선천성 적혈구생성이상 빈혈(참조: Tamary H 2008, *Blood*. 112:5241-4)에서 상승되는 것으로 보고되어 있다. GDF15는 또한 문헌 보고에서 다수의 생물학적 활성과 연관되어 왔다. GDF15 녹아웃(knockout) 및 형질전환 마우스의 연구는, GDF15가 허혈성/재관류- 또는 과부하-유도된 심장 손상에 대해 보호성일 수 있고(참고: Kempf T, 2006, *Circ Res*.98:351-60; Xu J, 2006, *Circ Res*. 98:342-50), 노화-관련 운동 신경 및 감각 신경 손실에 대해 보호성일 수 있으며(참고: Strelau J, 2009, *J Neurosci*. 29 :13640-8), 신장에서 대사성 산성증에 대해 약하게 보호성일 수 있으며, 암 환자에서 악액질(cachexia)을 유발할 수 있음(참고: Johnen H 2007 *Nat Med*. 11:1333-40)을 제시하였다. 많은 그룹은 또한 세포 세포자멸사 및 증식에서 GDF15의 역할을 연구하였으며 상이한 세포 배양 및 이종이식체 모델을 사용하여 논쟁적 결과를 보고하였다. 형질전환 마우스에서의 연구는, GDF15가 장 및 폐에서 발암물질 또는 Apc 돌연변이 유도된 신생물에 대해 보호성임을 입증하였다(참고: Baek SJ 2006, *Gastroenterology*. 131:1553-60; Cekanova M 2009, *Cancer Prev Res* 2:450-8).

[0011] 발명의 요약

[0012] 본원에서는 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 및 Fc 도메인을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

[0013] 하나의 구현예에서, Fc 도메인은 서열 번호: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 및 302로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 및 55로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 융합 단백질은 또한 폴리펩타이드 링커(linker)를 포함한다. 하나의 구현예에서, 폴리펩타이드 링커는 서열 번호: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 갖는다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 폴리펩타이드 링커를 포함한다. 하나의 구현예에서, 융합 단백질은 서열 번호: 46, 24, 27, 32, 37, 20, 42, 50, 54, 57, 60, 63, 66, 68, 71, 74, 77, 82, 84, 88, 93, 96, 98, 100, 102, 104, 108, 134, 137, 139, 143, 146, 150, 153, 269, 272, 276, 279, 157, 160, 164, 167, 171, 174, 178, 181, 185, 188, 194, 197, 201, 204, 208, 211, 215, 218, 222, 225, 229, 232, 233, 238 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0014] 또한 (i) 앞서의 융합 단백질 중 하나를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Fc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이량체가 본원에 제공된다. 여전히 추가의 구현예에서, 작제물은 서열 번호: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 및 302로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 추가로 포함한다.

[0015] 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 공유적으로 연합되어 있다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 Fc 도메인 사이에서 이황화 결합을 통해 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 공유결합적 및 비-공유결합적 상호작용에 의해 연합되어 있다.

[0016] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 46의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; (b) 서열 번호: 24의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; 또는 (c) 서열 번호: 27의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공되어 있다.

[0017] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 32의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질; 또는 (b) 서열 번호: 37의 서열을 포함하는 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다.

[0018] 특수한 구현예에서, 서열 번호: 20의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 17의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0019] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 42의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 39의 서열을 포

쇄 및 서열 번호: 161의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0024] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 171의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; 또는 (b) 서열 번호: 174의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0025] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 178의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (b) 서열 번호: 181의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (c) 서열 번호: 185의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (d) 서열 번호: 188의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (e) 서열 번호: 194의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (f) 서열 번호: 197의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (g) 서열 번호: 201의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 198의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; 또는 (h) 서열 번호: 204의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 198의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0026] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 208의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (b) 서열 번호: 211의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (c) 서열 번호: 215의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; 또는 (d) 서열 번호: 218의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0027] 특수한 구현예에서, (a) 서열 번호: 222의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (b) 서열 번호: 225의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; (c) 서열 번호: 229의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄; 또는 (d) 서열 번호: 232의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0028] 특수한 구현예에서, (a) 각각 서열 번호: 235의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇄; (b) 각각 서열 번호: 238의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇄; 또는 (c) 각각 서열 번호: 240의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 제공된다.

[0029] 특정의 구현예에서, (i) 앞서의 이량체 중의 하나를 포함하는 제1 이량체 및 (ii) 앞서의 이량체 중의 하나를 포함하는 제2 이량체를 포함하는 사량체가 제공된다. 특정의 구현예에서, 제1 이량체의 제1 폴리펩타이드 쇄는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇄간 이황화 결합을 통해 제2 이량체의 제1 폴리펩타이드 쇄에 연결되어 있다.

[0030] 일부 구현예에서, 이량체는 $\text{DhCpmFc}(-)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(+)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(-)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(H6D):DhCpmFc}(+)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(H6D):DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(N3Q):DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_2\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{Q})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{L351C})\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)(\text{L351C})$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{S354C})\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)(\text{Y349C})$, $\text{CpmFc}(-)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15:CpmFc}(+)$, $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_8\text{-Fc-GS}(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15}$, $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_3\text{-Fc-GS}(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15}$ 및 $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_5\text{-Fc-GS}(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되지 않는다.

[0031] 일부 구현예에서, 이량체는 $\text{DhCpmFc}(-)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(+)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(-)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(H6D):DhCpmFc}(+)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(H6D):DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15(N3Q):DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{S})_2\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{G}_4\text{Q})_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)$, $\text{DhCpmFc}(+)(\text{L351C})\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)(\text{L351C})$ 및 $\text{DhCpmFc}(+)(\text{S354C})\text{-G}_4\text{-GDF15:DhCpmFc}(-)(\text{Y349C})$ 를 포함하는 군으로부터 선택되지 않는다.

[0032] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_8\text{-Fc-GS}(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15}$, $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_3\text{-Fc-GS}(\text{G}_4\text{S})_4\text{-GDF15}$ 및 $\text{Fc}-(\text{G}_4\text{S})_5\text{-Fc-}$

GS(G₄S)₄-GDF15로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0033] 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)(L351C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 및 DhCpmFc(+)(S354C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0034] 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄Q)₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C), DhCpmFc(+)(S354C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C), CpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15:CpmFc(+), Fc-(G₄S)₈-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15, Fc-(G₄S)₃-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15 또는 Fc-(G₄S)₅-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15가 아니다.

[0035] 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-(G₄Q)₄-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 또는 DhCpmFc(+)(S354C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)가 아니다.

[0036] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 Fc-(G₄S)₈-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15, Fc-(G₄S)₃-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15 및 Fc-(G₄S)₅-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0037] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 DhCpmFc(+)(L351C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) 및 DhCpmFc(+)(S354C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다.

[0038] 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(H6D):DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G₄S)₄-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)-(G₄Q)₄-GDF15:DhCpmFc(-)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)(L351C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 DhCpmFc(+)(S354C)-G₄-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 CpmFc(-)(G₄S)₄-GDF15:CpmFc(+)가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G₄S)₈-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G₄S)₃-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15가 아니다. 일부 구현예에서, 이량체는 Fc-(G₄S)₅-Fc-GS(G₄S)₄-GDF15가 아니다.

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

[0040] (i) 제1 GDF15 영역 및 제1 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄, 및 (ii) 제2 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 이량체가 또한 본원에 제공된다. 일부

구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 제2 GDF15 영역을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 이량체는 이중이량체(즉, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 상이한 서열을 갖는다)이다. 일부 구현예에서, 이량체는 단독이량체(즉, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 동일한 서열을 갖는다)이다. 일부 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유적으로 연합되어 있다. 하나의 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 제2 GDF15 영역을 포함하고 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이의 이황화 결합을 통해 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유결합 및 비-공유결합성 상호작용 둘 다에 의해 연합되어 있다.

[0041] (i) 제1 GDF15 영역 및 HSA 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) 제2 GDF15 영역을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이량체가 본원에 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 115, 118, 121, 124, 127 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 4, 8, 12, 25, 52 및 55로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 하나의 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 비-공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유적으로 연합되어 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄는 공유결합 및 비-공유결합 상호작용 둘 다에 의해 연합되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도면의 간단한 설명

도 1은 2개의 DhknobFc-(G₄S)₄-GDF15:DhholeFc 이중이량체의 이량체를 포함하는 knob-hole 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 2는 2개의 DhMonoFc-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 DhMonoFc 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 3는 2개의 GGGFc-(G₄S)₄-Fc-S(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 HemiFc 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 4는 2개의 DhCpmFc(-)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체를 포함하는 하전된 쌍(delHinge) 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 5는 2개의 DhCpmFc(-)-(L351C)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(-)-(L351C) 이중이량체의 이량체를 포함하는 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클랩(cysteine clamp) 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 6은 2개의 HSA-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 포함하는 HSA 작제물의 그래프적 묘사이다.

도 7은 DhknobFc-G₄-GDF15:DhholeFc 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log(로그) [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g(BW))에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 8은 Fc-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 9는 Fc-(G₄S)₄-GDF15(H6D) 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 10은 Fc-(G₄S)₄-Fc-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 11은 DhFc-(G₄S)₅-DhFc-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

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

도 32는 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

도 33은 DhCpmFc(-)(L351C)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C) 이중이량체의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

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

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

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

도 37은 HSA-GS(PAPAP)₂GS-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

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

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

도 40은 HSA-(G₄S)₆-GDF15 융합 단백질의 이량체를 사용한 투여량의 함수(log [작제물의 g/kg BW])로서 ob/ob 마우스의 식품 섭취(식품의 g/체중 g)에 있어서의 효과를 나타내는 플롯이다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

도 55는 (a) 비히클 (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체 (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde1):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 2주째에 글로코스 내성 시험에 대한 곡선하 영역(area under the curve: AUC)의 막대 그래프이다.

도 56은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde1):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 3주째 인슐린(ng/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 57은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde1):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료 3주째에 트리글리세라이드(mg/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 58은 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde1):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 3주째에 콜레스테롤(mg/mL)(절식)의 막대 그래프이다.

도 59는 (a) 비히클, (b) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (c) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (d) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (e) 10mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, (g) 1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체, 또는 (g) 0.1mmol의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde1):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 사용한 치료의 5주째에 글루코스 내성 시험에 대한 곡선 하 영역(AUC)의 막대 그래프이다.

도 60은 (a) DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체, (b) DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체; (c) Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13)의 이량체; (d) Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13)-Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체; (e) Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D)의 이량체; 및 (f) Dh3CpmFc(-)

) (Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)의 이량체(각각의 수용체와 관련하여 좌측으로부터 우측으로)에 대한 Fc γ RI, Fc γ RIIA 및 Fc γ RIIA와 관련하여 SPR 결합(RU)를 나타내는 막대 그래프이다.

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043]

발명의 상세한 설명

[0044]

본 기재내용은 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질 및 이러한 융합 단백질을 포함하는 작제물을 제공한다. 또한 예를 들면, 제2형 당뇨병, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 이상지질혈증 또는 비만과 같은 대사 장애를 치료하는데 있어서, 개재된 분자의 생성 및 용도를 제공한다. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드, 및 GDF15 폴리펩타이드 및 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 특정의 폴리펩타이드 작제물은 2012년 4월 5일자로 출원된 공동-소유의 PCT/US2012/032415, 및 2013년 1월 28일자로 출원된 PCT/2013/023465에 기술되어 있으며, 이들 둘 다는 어떠한 목적으로도 본원에 참고로 표현하여 포함된다.

[0045]

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

[0046]

I. 일반적인 정의

[0047]

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

[0048]

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

[0049]

용어 "천연적으로-존재하는 아미노산" 및 "천연적으로 암호화된 아미노산"은 상호교환가능하게 사용되며 유전 암호에 의해 암호화된 아미노산, 및 합성 후 변형된 유전 암호에 의해 암호화된 아미노산, 예를 들면, 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린을 말한다.

[0050]

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

[0051]

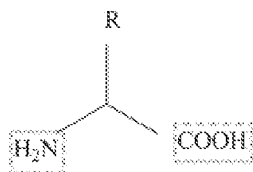
"아미노산 모사체"는 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 상이하지만, 천연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 구조를 갖는 화학적 화합물이다. 예는 아미드, β -, γ -, δ -이미노산(예를 들면, 피페리딘-4-카복실산) 등의 메타크릴로일 또는 아크릴로일 유도체를 포함한다.

[0052]

용어 "비-천연적으로 발생하는 아미노산" 및 "비-천연적으로 암호화된 아미노산"은 상호교환적으로 사용되며 천연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 가지지만, 번역 복합체에 의해 성장하는 폴리펩타이드 쇄내로 포함되지 않는 화합물을 말한다. "비-천연적으로 발생하는 아미노산"은 또한 천연적으로 암호화된 아미노산(20개의 일반적인 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않는)의 변형(예를 들면, 번역 후 변형)에 의해 존재하지만 자체적으로 번역 복합체에 의해 성장하는 폴리펩타이드 쇄내로 천연적으로 포함되지 않는 아미노산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 폴리펩타이드 서열내로 삽입되거나 폴리펩타이드 서열내 야생형 잔기가 치환될 수 있는 비-천연적으로 발생하는 아미노산의 예의 비-제한적 목록은 β -아미노산, 호모아미노산, 사이클릭

아미노산 및 유도체화된 측쇄를 지닌 아미노산을 포함한다. 예는 (L-형 또는 D-형; 괄호안에 약술됨): 시트룰린 (Cit), 호모시트룰린(hCit), Na-메틸시트룰린(NMeCit), Na-메틸호모시트룰린(Na-MeHoCit), 오르니틴(Orn), Na-메틸오르니틴(Na-MeOrn 또는 NMeOrn), 사르코신(Sar), 호모라이신(hLys 또는 hK), 호모아르기닌(hArg 또는 hR), 호모글루타민(hG), Na-메틸아르기닌(NMeR), Na-메틸루이신(Na-MeL 또는 NMeL), N-메틸호모세린(NMeHoK), Na-메틸글루타민(NMeQ), 노르루이신(Nle), 노르발린(Nva), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(Tic), 옥타하이드로인돌-2-카복실산(Oic), 3-(1-나프틸)알라닌(1-Nal), 3-(2-나프틸)알라닌(2-Nal), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(Tic), 2-인다닐글리신(IgI), 파라-요오도페닐알라닌(pI-Phe), 파라-아미노페닐알라닌(4AmP 또는 4-아미노-Phe), 4-구아니디노 페닐알라닌(Guf), "글리실라이신(K(N ϵ -글리실)"는 또는 "K(글리실)" 또는 "K(gly)", 니트로페닐알라닌(니트로페), 아미노페닐알라닌(아미노페 또는 아미노-Phe), 벤질페닐알라닌(벤질phe), γ -카복시글루탐산(γ -카복시글루), 하이드록시프롤린(하이드록시프로), p-카복실-페닐알라닌(Cpa), α -아미노아디프산(Aad), Na-메틸 발린(NMeVal), N- α -메틸 루이신(NMeLeu), Na-메틸노르루이신(NMeNle), 사이클로헥실글리신(Cpg), 사이클로헥실글리신(Chg), 아세틸아르기닌(아세틸arg), α , β -디아미노프로피온산(Dpr), α , γ -디아미노부티르산(Dab), 디아미노프로피온산(Dap), 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-메틸-페닐알라닌(MePhe), β , β -디페닐-알라닌(BiPhA), 아미노부티르산(Abu), 4-페닐-페닐알라닌(또는 비페닐알라닌; 4Bip), α -아미노-이소부티르산(Aib), 베타-알라닌, 베타-아미노프로피온산, 피페리딘산, 아미노카프로산, 아미노헵타노산, 아미노노피델산, 데스모신, 디아미노노피델산, N-에틸글리신, N-에틸아스파르긴, 하이드록시라이신, 알로-하이드록실라이신, 이소데스모신, 알로-이소루이신, N-메틸글리신, N-메틸이소루이신, N-메틸발린, 4-하이드록시프롤린(Hyp), γ -카복시글루탐에이트, ϵ -N,N,N-트리메틸라이신, ϵ -N-아세틸라이신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-하이드록실라이신, ω -메틸아르기닌, 4-아미노-O-프탈산(4APA), N-아세틸글루코사미닐-L-세린, N-아세틸글루코실아미닐-L-트레오닌, O-포스포타이로신 및 다른 유사한 아미노산, 및 구체적으로 나열된 것들 중의 어느 것의 유도체화된 형태를 포함한다.

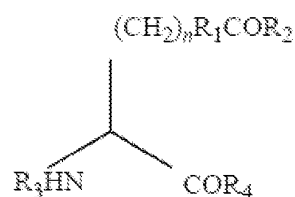
[0053] 또한, "비-천연적으로 발생하는 아미노산"의 정의에 다음 구조를 포함하는 어떠한 아미노산도 포함된다:



[0054]

[0055] 여기서, R기는 20개의 천연 아미노산에서 사용된 것 이외의 어떠한 치환체이다.

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

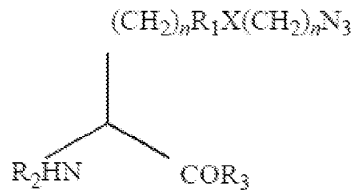


[0057]

[0058] 여기서, n은 0 내지 10이고; R₁은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 또는 치환된 아릴이고; R₂는 H, 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 및 치환된 아릴이며; R₃는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R₄는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

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

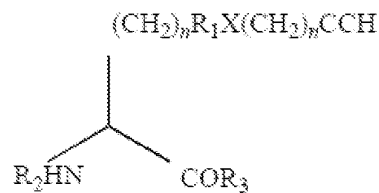
[0060] 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산 잔기는 아지드기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연적으로 암호화된 아미노산은 다음 구조를 갖는다:



[0061]

[0062] 여기서, n은 0 내지 10이고; R₁은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 치환된 아릴이거나 부재하고; X는 O, N, S이거나 부재하고; m은 0 내지 10이며; R₂는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R₃은 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

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



[0064]

[0065] 여기서, n은 0 내지 10이고; R₁은 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 또는 치환된 아릴이며; X는 O, N, S이거나 존재하지 않고; m은 0 내지 10이며, R₂는 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 아미노 말단 변형기이고, R₃은 H, 아미노산, 폴리펩타이드, 또는 카복시 말단 변형기이다.

[0066] 용어 "치환된"은, 분자 또는 기 상의 수소 원자가 치환체로서 언급된 기 또는 원자로 치환되는 것을 의미한다. 대표적인 치환체는 할로젠, C₁₋₈알킬, 하이드록실, C₁₋₈알콕시, -NR^xR^x, 니트로, 시아노, 할로 또는 퍼할로C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, -SR^x, -S(=O)₂R^x, -C(=O)OR^x, -C(=O)R^x(여기서, 각각의 R^x는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₈알킬이다)를 포함한다. 치환체가 -NR^xR^x인 경우, R^x 기는 질소 원자와 함께 결합하여 환을 형성할 수 있다.

[0067] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬기의 대표적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 대표적인 알킬기는, 탄소수가 1 내지 8인 알킬기이며, 당해 기는 일반적으로 C₁₋₈알킬로 나타낸다.

[0068] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 결합된 알킬기를 의미한다. 알콕시기의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 3급-부톡시, 프로톡시 및 이소부톡시를 포함한다. 일반적인 알콕시기는 C₁₋₈알콕시이다.

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

[0070] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 측쇄 또는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함한다. 일반적인 알케닐기는 C₂₋₈알케닐이다.

[0071] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 측쇄 또는 직쇄 탄화수소를 의미한다. 알키닐기의 대표적인 예는 에티닐, 프로피닐(프로파르길) 및 부티닐을 포함한다. 일반적인 알키닐기는 C₂₋₈알키닐이다.

[0072] 용어 "사이클로알킬"은 사이클릭, 비방향족 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥센을 포함한다. 사이클로알킬기는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있다. 이중 결합을 함유하는 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐 및 사이클로부타디에닐을 포함한다. 일반적인 사이클로알킬기는 C₃₋₈사이클로알킬기이다.

[0073] 용어 "퍼플루오로알킬"은, 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬기를 의미한다. 일반적인 퍼플루오로알킬기는 C₁₋₈퍼플루오로알킬이다. 일반적인 퍼플루오로알킬기의 예는 -CF₃이다.

- [0074] 용어 "아실"은 하이드록시기 (-OH)의 제거에 의해 유기 산으로부터 유도된 기를 의미한다. 예를 들면, 아실기 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ -은 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 로부터 하이드록시기를 제거함으로써 형성된다.
- [0075] 용어 "아릴"은 사이클릭, 방향족 탄화수소를 의미한다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일반적인 아릴기는 6 내지 13원 환이다.
- [0076] 본원에 사용된 것으로서 용어 "헤테로원자"는 산소, 질소 또는 황 원자를 의미한다.
- [0077] 용어 "헤테로아릴"은, 아릴기의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클릭, 방향족 탄화수소를 의미한다. 헤테로아릴기가 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 경우, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라지닐, 피롤릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 피리다지닐, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 이소티아졸릴 및 벤조[b]티에닐을 포함한다. 일반적인 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 13원 환이다. 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원 환인 헤테로아릴기가 특히 일반적이다.
- [0078] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클로알킬기를 의미한다. 헤테로사이클로알킬기가 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 경우, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 테트라하이드로푸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐을 포함한다. 또한, 헤테로사이클로알킬기가 하나 이상의 이중 결합을 가지는 것이 가능하지만, 방향족이 아니다. 이중 결합을 함유하는 헤테로사이클로알킬기의 예는 디하이드로푸란을 포함한다. 일반적인 헤테로사이클로알킬기는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 3 내지 10원 환이다. 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원 환인 헤테로사이클로알킬기가 특히 일반적이다.
- [0079] 사이클릭 환 기, 즉, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 환을 포함할 수 있음이 또한 주목된다. 예를 들면, 나프틸기는 융합된 비사이클릭 환 시스템이다. 또한, 본 발명은 브릿징 원자 (bridging atom)를 갖는 환 기, 또는 스피로 배향을 갖는 환 기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0080] 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의로 갖는, 5 내지 6원 방향족 환의 대표적인 예는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리디아지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이다.
- [0081] 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는, 부분 포화되거나, 완전 포화되거나 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 환의 대표적인 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 페닐이다. 추가의 예시적인 5원 환은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사디아졸릴, 및 1,3-옥시티올릴이다.
- [0082] 추가의 예시적인 6원 환은 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2-디옥시닐, 1,3-디옥시닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 핀다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,4-옥사지닐, o-이속사지닐, p-이속사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,6-(3-옥사티아지닐, 및 1,4,2-옥사디아지닐이다.
- [0083] 추가의 예시적인 7원 환은 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐 및 1,2,4-트리아제피닐이다.
- [0084] 추가의 예시적인 8원 환은 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타디에닐이다.
- [0085] 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는, 2개의 융합된 부분 포화되거나, 완전 포화되거나 완전 불포화된 5 및/또는 6원 환으로 이루어진 예시적인 비사이클릭 환은 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 사이클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H-인다졸릴, 인독사지닐, 벤족사졸릴, 안트라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 인테닐, 이소인테닐, 나프틸, 테트라리닐, 데칼리닐, 2H-1-벤조피라닐, 피리도(3,4-b)피리디닐, 피리도(3,2-b)피리디닐, 피리도(4,3-b)-피리디닐, 2H-1,3-벤족사지닐, 2H-1,4-젠족사지닐, 1H-2,3-벤족사지닐, 4H-3,1-벤족사지닐, 2H-1,2-벤족사지닐 및

4H-1,4-벤족사지닐이다.

- [0086] 사이클릭 환 기는 하나 이상의 방식으로 다른 그룹에 결합될 수 있다. 특수한 결합 배열이 명시되지 않은 경우, 모든 가능한 배열이 의도된다. 예를 들면, 용어 "피리딜"은 2-, 3-, 또는 4-피리딜을 포함하고, 용어 "티에닐"은 2-, 또는 3-티에닐을 포함한다.
- [0087] 용어 "분리된 핵산 분자"는 5' 말단으로부터 3' 말단까지 관독된 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 염기의 일본쇄 또는 이본쇄 중합체(예를 들면, 본원에 제공된 GDF15 핵산 서열), 또는 적어도 약 50%의 폴리펩타이드, 펩타이드, 지질, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드 또는 전체 핵산이 공급원 세포로부터 분리되는 경우 핵산이 천연적으로 발견된 기타 물질로부터 분리된, 이의 유사체를 말한다. 바람직하게는, 분리된 핵산 분자는 폴리펩타이드 생성 또는 이의 치료적, 진단적, 예방적 또는 연구 용도에서 이의 용도를 방해할 수 있는 핵산의 천연 환경에서 발견된 어떠한 다른 오염시키는 핵산 또는 다른 분자를 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0088] 용어 "분리된 폴리펩타이드"는 적어도 약 50 퍼센트의 폴리펩타이드, 펩타이드, 지질, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 또는 폴리펩타이드가 공급원 세포로부터 분리되는 경우 천연적으로 발견되는 다른 물질로부터 분리된 폴리펩타이드(예를 들면, 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드)를 말한다. 바람직하게는, 분리된 폴리펩타이드는 이의 치료적, 진단적, 예방적 또는 연구 용도를 방해하지 않을 수 있는 이의 천연 환경에서 발견된 어떠한 다른 오염시키는 폴리펩타이드 또는 다른 오염물질을 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0089] 용어 "암호화하는"은 하나 이상의 아미노산을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 말한다. 당해 용어는 출발 또는 종결 코돈을 필요로 하지 않는다. 아미노산 서열은 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 제공된 상이한 관독 프레임 중의 어느 하나에서 암호화될 수 있다.
- [0090] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 내용에서 용어 "동일한" 및 "동일성" 퍼센트(percent "identity")는 동일한 2개 이상의 서열 또는 서열들을 말한다. "동일성 퍼센트"는 비교한 분자내 아미노산 또는 뉴클레오타이드들 사이의 동일한 잔기의 퍼센트를 의미하며 비교되는 분자의 최대로 작은 크기를 기준으로 하여 계산된다. 이들 비교를 위해, 정렬내 갭(존재할 경우)은 특수한 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램(즉, "알고리즘")에 의해 집중될 수 있다. 정렬된 핵산 또는 폴리펩타이드의 동일성을 계산할 수 있는 방법은 문헌(참고: *Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; *Biocomputing Informatics and Genome Projects*, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) *Sequence Analysis in Molecular Biology*, New York: Academic Press; *Sequence Analysis Primer*, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo *et al.*, (1988) *SIAM J. Applied Math.* 48:1073)에 기술된 것들을 포함한다.
- [0091] 동일성 퍼센트를 계산하는데 있어서, 비교되는 서열은 서열들 사이에 최대의 조화를 제공하는 방식으로 정렬된다. 동일성 퍼센트를 측정하는데 사용된 컴퓨터 프로그램은 GCG 프로그램 패키지이며, 이는 GAP(참고: Devereux *et al.*, (1984) *Nucl. Acid Res.* 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)를 포함한다. 컴퓨터 알고리즘 GAP을 사용하여 서열 동일성 퍼센트가 측정되도록 하는 2개의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 정렬한다. 서열은 이들 각각의 아미노산 또는 뉴클레오타이드의 최적의 조화를 위해 정렬된다(알고리즘에 의해 측정된 것으로서 "조화된 스팬(matched span)"). 갭 개방 패널티(gap opening penalty) (이는 3x 평균 대각선으로서 계산되며, 여기서 "평균 대각선"은 사용되는 비교 매트릭스의 대각선의 평균이고; "대각선"은 특수한 비교 매트릭스에 의해 각각의 완전한 아미노산 조화에 대해 지정된 점수 또는 수이다) 및 갭 연장 패널티(이는 일반적으로 갭 개방 패널티의 1/10배이다)이며, PAM 250 또는 BLOSUM 62는 알고리즘과 함께 사용된다. 특정의 구현예에서, 표준 비교 매트릭스(참조: PAM 250 비교 매트릭스의 경우, Dayhoff *et al.*, (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352; BLOSUM 62 비교 매트릭스의 경우, Henikoff *et al.*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919)이 또한 알고리즘에 의해 사용된다.
- [0092] GAP 프로그램을 사용하여 폴리펩타이드 또는 뉴클레오타이드 서열에 대한 동일성 퍼센트를 측정하기 위해 추천된 매개변수는 다음과 같다:
- [0093] 알고리즘: Needleman *et al.*, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-13;
- [0094] 비교 매트릭스: Henikoff *et al.*, 1992로부터의 BLOSUM 62, 상기 참조;

- [0095] 갭 패널티: 12 (그러나 말단 갭에 대한 패널티는 없음)
- [0096] 갭 길이 패널티: 4
- [0097] 유사성의 역치(threshold): 0
- [0098] 2개의 아미노산 서열을 정렬하기 위한 특정의 알고리즘 도해는 2개 서열의 짧은 영역 만의 조화를 생성하며 이러한 작은 정렬된 영역은 2개의 완전한 길이의 서열 사이에 유의적인 관계가 없어도 매우 높은 서열 동일성을 가질 수 있다. 따라서, 표적 폴리펩타이드의 적어도 50개의 연속 아미노산에 뻗어있는 정렬을 생성하는 것이 바람직한 경우 선택된 정렬 방법(예를 들면, GAP 프로그램)을 조절할 수 있다.
- [0099] 용어 "GDF15 폴리펩타이드"는 인간, 토끼, 원숭이(예를 들면, 시노몰구스 원숭이), 개, 랫트, 마우스 또는 돼지를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 포유동물에서 발현된 천연적으로 존재하거나 "야생형" GDF15를 의미한다. 하나의 국면에서, GDF15 폴리펩타이드는 어떠한 완전한 길이의 GDF15, 예를 들면, 308개의 아미노산 잔기로 이루어지고 뉴클레오타이드 서열 서열 번호: 3에 의해 암호화된, 서열 번호: 4; 폴리펩타이드의 활성 및 프로도메인(prodomain)을 포함하는 어떠한 형태, 예를 들면, 279개의 아미노산 잔기로 이루어지고 뉴클레오타이드 서열 서열 번호: 7에 의해 암호화되며, 여기서 완전한 길이의 GDF15의 아미노-말단에서 29개의 아미노산 잔기(즉, 이는 신호 펩타이드(signal peptide)를 구성한다)가 제거된 서열 번호: 8; 및 이로부터 프로도메인 및 신호 서열이 제거된 활성 도메인을 포함하는 GDF15의 어떠한 형태, 예를 들면, 112개의 아미노산 잔기로 이루어지고 서열 번호: 11의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되며, 여기서 신호 서열 및 프로도메인이 제거된 서열 번호: 12를 말한다. GDF15 폴리펩타이드는 아미노-말단 메티오닌을 포함할 수 있으나 포함할 필요는 없으며, 이는 가공에 의해 또는 세균 발현 공정의 결과로서 도입될 수 있다.
- [0100] 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는 변형된 GDF15 폴리펩타이드(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)를 말한다. 이러한 변형은 비-천연적으로 발생하는 아미노산, 비-천연적으로 발생하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모사체와의 치환을 포함하는 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 국면에서, 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 제공된 위치에서 천연적으로 발견된 적어도 하나의 잔기가 결실되거나 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드내 이러한 위치에서 일반적으로 발견되지 않은 잔기로 대체된 GDF15 폴리펩타이드를 말한다. 일부 경우에, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 서열내 제공된 위치에서 일반적으로 발견된 단일 잔기를 당해 위치에서 일반적으로 발견되지 않은 하나의 잔기로 대체하는 것이 바람직할 것이며; 여전히 다른 경우에, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 서열을 유지하고 당해 단백질내 제공된 위치에서 하나 이상의 잔기를 삽입하는 것이 바람직할 수 있으며; 여전히 다른 경우에, 제공된 잔기를 전체적으로 제거하는 것이 바람직할 수 있고; 이들 작제물 모두는 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"에 포함된다.
- [0101] 다양한 구현예에서, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)에 대해 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드 아미노산 서열(예를 들면, 서열 번호: 4, 8 또는 12)에 대해 적어도 약 90 퍼센트, 또는 약 95, 96, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 혈당, 인슐린, 트리글리세라이드, 또는 콜레스테롤 수준을 저하시키는 능력; 체중을 감소시키는 능력; 글루코스 내성, 지질 내성, 또는 인슐린 민감성을 증진시키는 능력; 또는 뇨당 및 단백질 배출을 저하시키는 능력과 같은, 천연적으로 발생하는 GDF15 폴리펩타이드의 적어도 하나의 능력을 바람직하게는 지니지만, 지닐 필요는 없다.
- [0102] 용어 "GDF15 영역"은 위에서 정의한 바와 같은 GDF15 폴리펩타이드 및 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 및 서열을 포함한다.
- [0103] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 바람직하게는 생물학적으로 활성이다. 일부 예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 대상체와 상이한 종으로부터의 대상체 또는 이로부터 기원한 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 개선시키는데 사용되었다. 일부 예에서, GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드는 대상체와 동일한 종으로부터의 대상체 또는 이로부터 기원한 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 개선시키는데 사용되었다.
- [0104] 용어 "천연의 Fc"는 단량체 또는 다량체 형태에 상관없이, 전체 항체의 분해로부터 생성되는 비-항원-결합 단편의 서열을 포함하는 분자 또는 서열을 말한다. 천연의 Fc의 원래의 면역글로불린 공급원은 바람직하게는 인간 기원이고 IgG1 및 IgG2가 바람직하다고 해도, 면역글로불린 중의 어느 것일 수 있다. 천연의 Fc는 공유결합(즉,

이황화 결합) 및 비-공유결합성 연합에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 연결될 수 있는 단량체성 폴리펩타이드로 제조된다. 천연의 Fc 분자의 단량체성 소단위 사이의 분자간 이황화 결합은 강(예를 들면, IgG, IgA, IgE) 또는 소강(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2)에 따라 1 내지 4의 범위이다. 천연의 Fc의 한가지 예는 IgG의 파괴된 분해로부터 생성되는 이황화물-결합된 이량체이다(참조: Ellison et al. (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). 본원에 사용된 것으로서 용어 "천연의 Fc"는 단량체성, 이량체성 및 다량체성 형태에 대해 일반적이다.

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

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

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

[0108] Fc 도메인 또는 Fc 도메인을 포함하는 분자에 적용되는 것으로서 용어 "이량체"는 공유적으로, 비-공유적으로 또는 공유결합 및 비-공유결합 상호작용 둘 다에 의해 연합된 2개의 폴리펩타이드 쇄를 갖는 분자를 말한다.

[0109] 본원에서 용어 "힌지(hinge)" 또는 "힌지 영역"은 항체의 제1 고정 도메인과 제2 고정 도메인 사이의 아미노산을 포함하는 굴곡성 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에 언급된 것으로서 "힌지 영역"은, 2개의 중쇄를 브릿지하는 시스테인 잔기를 포함하는, IgA, IgD 및 IgG에만 존재하는, 길이가 6 내지 62개 아미노산인 서열 영역이다.

[0110] "폴리펩타이드 링커"는 전형적으로 펩타이드 결합을 통해, 2개의 폴리펩타이드를 함께 공유적으로 연결한, 길이가 1 내지 30개 아미노산 잔기인 짧은 폴리펩타이드를 말한다.

[0111] 본원에 사용된 것으로서, 용어 HSA 폴리펩타이드는 천연적으로 발생하는 "야생형" 인간 혈청 알부민을 포함한다. 당해 용어는 또한 다양한 생물활성 단편 및 변이체, 융합 단백질, 및 야생형 HSA 단백질의 변형된 형태를 포함한다. 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HAS 단백질에 대해 실질적인 서열 동일성인 아미노산 서열의 적어도 일부를 지닌다. 특정의 구현예에서, 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HSA에 대해 적어도 약 85 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 다른 구현예에서, 야생형 HSA 단백질의 이러한 생물활성 단편 또는 변이체, 융합 단백질, 및 변형된 형태는 야생형 HAS에 대해 적어도 약 90 퍼센트, 또는 약 95, 96, 97, 98, 또는 99 퍼센트 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0112] II. GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드, 및 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 Fc 융합체

[0113] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 광범위한 Fc 융합 단백질이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 천연의 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 가공된 Fc 도메인을 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, Fc 융합 단백질을 함유하는 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-)는 Fc 도메인으로 이루어지거나 이를 포함하는 다른 폴리펩타이드 쇄와 연합하여 이종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이종이량체는 연합하여 이종사량체를 형성한다. 이들 폴리펩타이드 작제물(즉, Fc 융합

단백질을 함유하는 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-) 및 Fc 융합 단백질을 함유하는 하나 이상의 이러한 GDF15 폴리펩타이드- (또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드-) 중의 일부는 본원에서 하기 나타낸 실시예에 기술된 바와 같이, 실험적으로 연구되었다.

- [0115] 항체는 IgG, IgA, IgE, IgM, 및 IgD를 포함하는 단백질의 면역글로불린 강에 속한다. 인간 혈청에서 가장 풍부한 면역글로불린은 IgG이다(참고: Deisenhofer J 1981 *Biochem* 20:2361-2370; Huber R 1984 *Behring Inst Mitt* 76:1-14; Roux KH 1999 *Int Arch Allergy Immunol* 120:85-99). IgG 구조는 4개의 쇠, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 가지며; 각각의 경쇄는 2개의 도메인을 가지고 각각의 중쇄는 4개의 도메인을 가진다. 항원 결합 부위는 가변 경쇄(VL) 및 가변 중쇄(VH) 도메인 및 불변 경쇄(LC) 및 불변 중쇄(CH1) 도메인을 함유하는, Fab 도메인(단편 항원 결합)에 위치한다. 중쇄의 CH2 및 CH3 도메인 영역은 Fc(결정화가능한 단편)으로 불린다. IgG 분자는 힌지 영역에서 이황화 결합(-S-S-)에 의해 함께 유지된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 갖는 이중사량체로서 고려될 수 있다. 다수의 힌지 이황화 결합은 면역글로불린 소강 중에서 변한다(참조: Papadea C 1989 *Crit Rev Clin Lab Sci* 27:27-58). FcRn 결합 부위는 항체의 Fc 도메인에 위치하므로(참조: Martin WL 2001 *Mol Cell* 7:867-877), 항체의 연장된 혈청 방감기는 Fc 단편내에 보유된다. Fc 도메인 단독은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 중쇄의 단독이량체로서 고려될 수 있다.
- [0116] 특정의 바람직한 구현예에서, 본원에 기술된 융합 단백질은 야생형 인간 IgG Fc 도메인으로부터 기원한, IgG Fc 도메인을 포함한다. "야생형" 인간 IgG Fc에 의해, 이는 인간 집단내에 천연적으로 발생하는 아미노산의 서열을 의미한다. 물론, 개인 사이에서 Fc 서열이 약간 변할 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 변경이 야생형 서열에 대해 이루어질 수 있으며 여전히 본 발명의 영역내에 있다. 예를 들면, Fc 도메인은 글리코실화 부위에서의 돌연변이 또는 비천연 아미노산의 혼입과 같은, 본 발명과 관련되지 않는 추가의 변경을 함유할 수 있다. 특정의 구현예에서, CH3 영역을 함유하는 폴리펩타이드는 IgG 분자이며 CH1 및 CH2 도메인을 추가로 함유한다. 예시적인 인간 IgG 서열은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4이 불변 영역을 포함한다. Fc 도메인은 또한 IgA, IgD, IgE, 및 IgM 중쇄의 불변 영역내에 포함될 수 있다.
- [0117] GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 일부 Fc 융합 단백질, 및 이러한 Fc 융합 단백질을 포함하는 다량체는 하기 기술된 것들을 포함한다.
- [0118] II.A. DhMonoFc 작제물
- [0119] 본 개시사항에서 명칭 "모노-(Mono-)" 또는 "MonoFc 도메인"은 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지하도록 가공된 Fc 도메인을 말한다. 하나의 구현예에서, MonoFc 도메인은 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에서 타이로신을 트레오닌 돌연변이(Y349T)에 및 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D 및 K409D)에 도입함으로써 제공된다.
- [0120] C-말단 라이신(K447)은 MonoFc에서 임의로 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0121] MonoFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 MonoFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, MonoFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.
- [0122] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다.
- [0123] 본 개시사항에서 "DhMono-" 또는 "DhMonoFc 도메인"은, 이로부터 힌지의 모두 또는 일부가 제거된, 가공되어 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지하는 Fc 도메인을 말한다. 하나의 구현예에서, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에서 타이로신을 트레오닌 돌연변이(Y349T)에 도입시키고 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D 및 K409D)에 도입시킨 DhMonoFc 도메인이 제공된다.
- [0124] C-말단 라이신(K447)은 DhMonoFc에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우 유리할 수 있다.
- [0125] DhMonoFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, DhMonoFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.

- [0126] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다.
- [0127] *II.A.1 DhMonoFc-GDF15*
- [0128] 본 개시사항에서 명칭 "MonoFc-GDF15"는, 이의 N-말단이 MonoFc 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질이다.
- [0129] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0130] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0131] (a) 하기를 포함하는 2개의 MonoFc 도메인(하나의 각각의 단량체):
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:22),
- [0132]
- [0133] 및
- [0134] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0135] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:46),
- [0136]

[0137] 상기 서열은 하기 핵산 서열에 의하여 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttcccc
caaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagc
agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccacctgcccccatccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccggggttgtgc
cgtctgcacacggtccgcgctcgtcgtgaagacctgggctgggcccattg
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcacggcgctgcc
cgagccagttccggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcag
ctacaatcccattggtgtcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctcc
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:45).
```

[0138]

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

[0140] *II.A.2 DhMonoFc-(G₄S)₄-GDF15*

[0141] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc-(G₄S)₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

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

[0143] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGARNGDHCPLGPGRC
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI

[0148] (서열 번호:24),

[0149] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

cacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctctccccccaaaaccc
aaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct
gaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacag
gtgaccaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcag

[0150]

cctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
gggagagcaatgggcagcgggagaacaactacgacaccacgcctcccggtg
ctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg
ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgga
gggtggtggatccggaggcgggtggaagcggaggtggtggatctggaggcgg
tggaagcgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgct
gccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgat
tggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtg
cccagagccagttccggggcgaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcc
tgcaccgcctgaagcccgcacacggtgccagcgccctgctgcgtgccgcg
agctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgct
ccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:23).

[0151]

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

[0153] *II.A.3 DhMonoFc-(G₄S)₄-GDF15(H6D)*

[0154] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc-(G₄S)₄-GDF15(H6D)"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhMonoFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. GDF15(H6D) 변이체는 천연적으로 발생하는 인간 GDF15 변이체이다.

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

[0156] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

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

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

ARNGDDCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGVS LQT
YDDLAKDCHCI (서열 번호:25),

[0159]

[0160]

[0161]

및

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

[0162]

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGARNGDDCPLGPGRC
CRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTDGVS LQTYDDLAKDCHCI

[0163]

(서열 번호:27)

[0164]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagaa
cagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatctggaggcg
gtggaagcgcgcgcaacggagacgactgtccgctcggggcccggttgc
tgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccga
ttgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgcgcggt
gcccagagccagttccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagc
ctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgctgcccgc
cagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga

[0165]

(서열 번호:26).

[0166]

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

[0167]

II.B. HemiFc

[0168]

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

합되어 있다.

- [0169] C-말단 라이신(K447)은 제1 Fc 도메인, 제2 Fc 도메인, 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0170] HemiFc 도메인 및 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질이 제공된다. 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, HemiFc 도메인의 N-말단은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.
- [0171] 특정의 구현예에서, 이들 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, 이량체는 단독이량체이다. 다른 구현예에서, 이량체는 이중이량체이다. 2개의 GGG-Fc-(G₄S)₄-Fc-S(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질의 단독이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 3을 참고한다.
- [0172] *GGGFc-(G₄S)₄-Fc-S(G₄S)₄-GDF15*
- [0173] 본 개시사항에서 명칭 "GGGFc-(G₄S)₄-Fc-S(G₄S)₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결시키는, 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 링커를 통해 HemiFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. HemiFc 도메인은 서열 번호: 18의 서열을 포함하고, 제1 Fc 도메인의 N-말단을 제2 Fc 도메인(이는 이의 N-말단에 첨가된 3개의 글리신 잔기를 갖는다)의 C-말단에 연결하는, 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 Fc 도메인에 연결된 제1 Fc 도메인을 포함한다.
- [0174] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0175] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0176] (a) 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 제2 Fc 도메인(하나의 각각의 단량체):
- GGG(ERKSSVECPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL
NGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:28),
- [0177]
- [0178] (b) 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 제1 Fc 도메인(하나의 각각의 단량체):
- (ERKSSVECPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:29).
- [0179]
- [0180] (c) 제1 Fc 도메인의 N-말단을 2개의 Fc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 제2 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체),
- [0181] (d) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드(하나의 각각의 단량체), 및
- [0182] (e) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 제1 Fc 도메인의 C-말단에 연결하는, 서열: SGGGSGGGSGGGSGGGGS (서열 번호:30)를 포함하는 2개의 제1 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0183] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열 (괄호 안의 힌지 영역의 일부; 두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:

GGG (ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
 DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL
 NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGG
GS (ERKSSVECPPCP) APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
 VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGG
GSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGAC

[0184]

PSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVS
 LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:32),

[0185]

[0186]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

ggaggtggagagcgcaaattcttctgtcagtgcccaccgtgcccagcacc
 acctgtggcaggaccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggaca
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtg
 agccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtgga
 ggtgcataatgccaagacaaaaccacgggaggagcagttcaacagcacgt
 tccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggc
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaggcctcccagccccatcga
 gaaaaccatctccaaaaccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtaca
 ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
 tgcttggtcaaaggcttctacccagcgacatcgccgtggagtgggagag
 caatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggact
 ccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
 caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggtggcg
 gtagcgggtggcgagggttcaggtggcggcggaagcggtggaggaggttca
 gagcggaatccagcgttgatgtcctccgtgccctgctccaccgctcgc
 ggggcctagtgtcttcttcttccctccaaaaccaaaggatacactgatga
 tcagccggacccccgaggttacgtgcgtcgctcgatgtctcccacgag
 gatccagaggtccaattcaactggtacgtggacgggtcgaggtgcataa
 tgcaaaagacaaagccacgggaagagcagtttaactctactttccgcgtgg
 tttctgtgctgaccgtggtgcaccaagattggctcaacggcaaggagtac
 aagtgaaggtaagcaataaggggctccctgccccattgagaagactat
 ctccaagacaaaaggacagccacgcgagccacaagtctatacactcccc
 cttcccggaagaaatgaccaagaatcaggttagcctgacatgcttggtt
 aagggtttctacccctctgacatagccgtggagtgaggagcaatggaca
 accagagaacaactacaagaccacccacccatgctggatagcgacggtt
 cattctttctgtatagtaagcttaccgtggacaagtcgggtggaacaa
 ggaaatgtcttttcatgctctgtgatgcacgaggccttgcataatcacta
 tactcagaagagcttgagcctcagccccggatctggaggtggcggtccg
 gggcggtggaagcgaggtggtggatcgggaggcggtggaagcgcgcg
 aacggcgaccactgtccgctcgggcccggacgttgctgccgtctgcacac
 ggtccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgc
 cacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagaccagttc

[0187]

cgggcggcgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaa
gcccgcacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcacgctacaatccca
tggtgctcattcaaaagaccgacacgcggggtgctgctccagacctatgat
gacttgtagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:31).

[0188]

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

[0190] II.C. DhHemiFc

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

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

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

[0194] *G*G*G*D*hFc*-(*G*₄*S*)₅-*DhFc*-*S*(*G*₄*S*)₄-*GDF15*

[0195] 본 개시사항에서 "GGGDhFc-(G₄S)₅-DhFc-S(G₄S)₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HemiFc 도메인의 C-말단에 연결하는, 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 링커를 통해 DhHemiFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다. HemiFc 도메인은 제1 DhFc 도메인의 N-말단을 제2 DhFc 도메인(이는 이의 N-말단에 3개의 글리신 잔기를 갖는다)의 C-말단에 연결하는, 서열 번호: 34의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 제2 DhFc 도메인에 연결된 제1 DhFc 도메인을 포함한다.

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

[0197] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

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

GGGAPPVAGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYCKVSNKGL
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:33).

[0199]

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

APPVAGSPSVFLFPFKPDKTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTIKSTKKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:35).

[0201]

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

[0203] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGGS (서열 번호:34)

- [0204] (d) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및
- [0205] (e) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 제1 DhFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 30의 서열을 포함하는 2개의 제1 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0206] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하며:
- ```

GGGAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGAPPVAGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVHEALHNHYTQ
KSLSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGARNGDHCPLGPGRCCRLHTR

```
- [0207]
- ```

ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD

```
- [0208] TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:37),

[0209] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```
ggcggtggagctccgcccgtggctggaccctcagtggtcctctttccacc
gaagccgaaggacaccttatgattagccggacccagaggctcacttgcg
tcgtcgtggacgtgtcccatgaggatcccgaagtgcagtttaactggat
gtggacggagtgagggtccataacgccaaagaccaagccaagggaagaaca
gttcaatagcaccttcgggtggtgtccgtgctcacctgggtgcatcaag
actggctgaatggcaaagagtacaaatgtaagggtgtcaacaaggggctc
ccagccccattatgaaaagaccatctcaaagactaaggggacagccacgca
acctcaagtgtataccctcccgccttcacgcgaagaaatgactaagaatc
aggtcagccttacttgctgtggtcaagggttctacccgagcgacattgca
gtcgaatgggagagcaatggtcagccagagaataactacaagaccactcc
tcccatgcttgatagcgatggaagctttttcctttacagcaagcttactg
tgataagtctcgtggcaacagggaaatgtgttcagctgttcagtgatg
catgaagcactccacaatcattacaccagaagtcactcagcctctcacc
cggaggaggaggcggttctggtggaggaggtctggagggtggaggagcg
gaggaggcggtctggcggtggtgggtctgagagggaagtcagtgga
tgcccaccatgcctgctcctccgtggccggtccgagcgtgttctctt
cccacctaagcccaaggacactctgatgatctcacggactccggaagtga
cttggtggtggtggacgtgtcatgaggacctgaagtgcagttcaac
tggtacgtggacggcggtggaggtgcacaatgctaagaccaagcctagaga
ggaacagttcaattccacctttcgctggtgagcgtcctgaccgtcgtgc
accaggactggcttaacggaaaggaatacaagtgcagggtgtccaacaaa
ggccttccagctcccattgagaaaaccatctctaaaactaagggtcaacc
aagggaaccccaagtctacacctccctccgtctagagaagagatgacca
aaaaccagggtgtccctgacctgtctggtgaagggttttaccctcagac
atcgccgtggagtgggaaagcaacggacagcccgaacaactataagac
taccctcctatgctggactcagacggatctttcttctctatagcaagc
tcactgtggacaaatccagatggcaacaagggaatgtgttctcatgcagc
gtgatgcacgaggctcttcacaaccactataccagaagagcctgtctct
ttcacctggttccggagggtggtgggagcggaggggtggatcagtggtg
gagggtccggaggcgaggatccgcacggaatggcgaccactgtccactg
ggacccggaagatggtgtcgcctccacaccgtgagggcctctctggagga
ccttggtgggcccagctgggtcctgtcacctcgggaggtccaagtcacca
tgtgtatcggagcctgccccagccaattcagagcagcaaatatgcacgca
```

[0210] cagattaagaccagcctgcatcggttaaacctgatactgtgccggctcc
ttgttgctgccagcatcttacaacccgatgggtgctgatccagaaaaccg
ataccggtgtctccctccagacttacgacgacctccttgcaaaggactgc
cattgcatc (서열 번호:36).

[0211]

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

[0213] II.D. Knob(노브)/Hole(홀)

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

[0215] "Knob(노브)"는 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 것으로 대체함으로써 생성될 수 있으며 "hole(홀)"는 큰 아미노
산 측쇄를 보다 작은 것으로 대체시켜 생성할 수 있다. 예를 들면, 문헌: Ridgway JBB 1996, *Protein Eng.*

9:617-621; Merchant AM 1998, *Nature Biotech.* 16:677-681을 참고한다.

- [0216] 하나의 구현예에서, "knobFc" 도메인은 Fc 도메인의 서열내에 트레오닌을 트립토판 돌연변이(T366W)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "holeFc" 도메인은 Fc 도메인의 서열내에 트레오닌을 세린 돌연변이(T366S)에, 루이신을 알라닌 돌연변이(L368A)에 및 타이로신을 발린 돌연변이(Y407V)에 도입시켜 제공한다.
- [0217] C-말단 라이신(K447)은 임의로 knobFc 도메인, holeFc 도메인, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0218] 하나의 구현예에서, "DhknobFc" 도메인은 이로부터 힌지 영역의 모든 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내 트레오닌을 트립토판 돌연변이(T366W)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "DhholeFc" 도메인은 이로부터 힌지 영역의 모든 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에서 트레오닌을 세린 돌연변이(T366S)에, 루이신을 알라닌 돌연변이(L368A)에 및 타이로신을 발린 돌연변이(Y407V)에 도입시켜 제공한다.
- [0219] C-말단 라이신(K447)은 임의로 DhknobFc, DhholeFc, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0220] 일부 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 holeFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) knobFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 다른 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 knobFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) holeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다.
- [0221] 일부 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhholeFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhknobFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 다른 구현예에서, (i) 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다..
- [0222] 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이중이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 상기 이중이량체는 이들의 각각의 제1 폴리펩타이드 쇠의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다. 2개의 이중이량체를 포함하며, 여기서 각각의 이중이량체가 (i) 폴리펩타이드 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 1을 참고한다.
- [0223] *DhknobFc-(G₄S)₄-GDF15:DhholeFc*
- [0224] 본 개시사항에서 명칭 "DhknobFc-(G₄S)₄-GDF15:DhholeFc"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhknobFc 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhknobFc 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhholeFc 도메인을 포함하는 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0225] 특정의 구현예에서, 2개의 DhknobFc-(G₄S)₄-GDF15:DhholeFc 이중이량체의 이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 각각의 이중이량체의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.
- [0226] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:
- [0227] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhknobFc 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:16),
- [0228]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:281),

[0230]

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

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGGSARNGDHCHPLGPGRC
CRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLAKDCHCI
(서열 번호:20),

[0234]

[0235] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcctctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccctcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgtggtgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctccgt
gctggactccgacggtcctctcttctctacagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcgtggaagcggaggtggtggatctggaggcg

[0236]

gtggaagcgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgc
tgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggtgggccga
ttgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgt
gcccagaccagttccggggcgaaacatgcacgcgcagatcaagacgagc
ctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgctgcccgc
cagctacaatcccaggtgctcattcaaaagaccgacacgggggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatatga
(서열 번호:19).

[0237]

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

```

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:17),

```

[0239]

[0240] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되어 있다:

```

gcacctgaactcctggggggacgcgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtgggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtacacccctgcccccatcccggtgagctgaccaagaaccagggtca
gcctgagctgcgcggtcaaaggcttctatccagcgacatgcgcgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccggt
gctggactccgacggctccttcttctcgtcagcaagctcacctgggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (서열 번호:21)

```

[0241]

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

[0243] II.E. 하전된 쌍(delHinge)

[0244] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+) 도메인"은 "양"으로 하전된 쌍 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-) 도메인"은 "음"으로 하전된 쌍 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 말한다. 당해 용어 "양" 및 "음"의 사용은 참고의 용이성을 위한 것이며(즉, Fc 도메인에서 하전된 쌍 돌연변이의 특성을 기술하기 위함) 전체 서열이 양성 또는 음성 전하를 필수적으로 가짐을 나타내지는 않는다.

[0245] 하나의 구현예에서, "양"으로 하전된 쌍 돌연변이는 Fc 도메인의 서열내에서 글루탐산을 라이신 돌연변이(E356K)에 도입하고 아스파르트산을 라이신 돌연변이(D399K)에 도입시켜 제공한다. 하나의 구현예에서, "음"으로 하전된 쌍 돌연변이는 Fc 도메인의 서열에서 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D, K409D)에 도입시켜 제공한다.

[0246] 함께 항온처리하는 경우, 아스파르테이트 잔기는 정전기력을 통해 라이신 잔기와 연합하여 CpmFc(+) 도메인 및 CpmFc(-) 도메인 사이에 이중이량체의 형성을 촉진하고, CpmFc(+) 서열 사이 또는 CpmFc(-) 서열 사이에 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지한다.

[0247] C-말단 라이신(K447)은 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.

[0248] 하나의 구현예에서, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에 글루탐산을 라이신 돌연변이(E356K)에 및 아스파르트산을 라이신 돌연변이(D399K)에 도입시킴으로써 "DhCpmFc(+)" 도메인을 제공한다. 하나의 구현예에서, 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인의 서열내에 2개의 라이신을 아스파르트산 돌연변이(K392D, K409D)에 도입시킴으로써 "DhCpmFc(-)" 도메인을 제공한다.

[0249] 함께 항온처리하는 경우, 아스파르테이트 잔기는 라이신 잔기와 정전기력을 통해 연합하여 DhCpmFc(+) 도메인과 DhCpmFc(-) 도메인 사이에 이중이량체의 형성을 촉진시키고, DhCpmFc(+) 서열 사이 또는 DhCpmFc(-) 서열 사이의 단독이량체의 형성을 감소시키거나 방지한다.

- [0250] C-말단 라이신(K447)은 DhCpmFc(+), DhCpmFc(-), 또는 둘 다에서 임의로 결실될 수 있다. 이는, 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0251] 일부 구현예에서, (i) CpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 CpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, CpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0252] 다른 구현예에서, (i) CpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 CpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, CpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0253] 일부 구현예에서, (i) DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, DhCpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0254] 다른 구현예에서, (i) DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, DhCpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0255] 일부 구현예에서, 2개의 이러한 이종이량체의 이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다. 2개의 이종이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체가 (i) 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체의 구현예는 도 4를 참고한다.
- [0256] *II.E.1 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)*
- [0257] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 40의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다.
- [0258] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-) 이종이량체의 이량체를 포함하는 사량체가 제공되며, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.
- [0259] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는 하기를 포함한다:
- [0260] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이종이량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPPVLSKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:38),
- [0261]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:282),

[0263]

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

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

[0266] GSGSATGGSGSVASSGSGSATHL (서열 번호:40) .

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGSGSATGGSGSVASSGSGSATHLARNGDHCPGLP
GRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI
KTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHC
I (서열 번호:42),

[0268]

[0269] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctcgctcg
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac

[0270]

ggagtgggaagtgcataacgccaagaccaaaccggaagaacagtacaa
tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgttaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccctcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgagcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacttgctcgtgaagggtcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgggagtcaaattggccagcccagagaataactacaaaactacccccaccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtcacctggcgg
atccggttctgctactggtggttccggtccgctcgcaagctctggttcag
gcagtgcgactcatctggcacggaacggggaccattgtcccctgggacct
ggtcggtgctgccggcttcacaccgtcagagcctctctggaggaccttg
atgggctgattgggtgctgagccctcgggaggtgcaagtcaccatgtgca
tcggggcctgccctagccagttccgctgcagccaacatgcacgctcagatc
aaaacctctcttcacagactgaagcccgacaccgtgccagcaccttgctg
tgtgccggcctcttataaccccatggtcctcattcagaaaaccgacaccg
gagtgctcacttcagacttacgatgacctcctggccaaggactgccactgc
ata (서열 번호:41).

[0271]

[0272] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 아미노산 서열을 포함하며:

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

[0273]

[0274] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgccggaactgctggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgcctgctggtgg
tggtgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtataa
cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaagaatataaatgaaagtgcgaacaaagcgtgccggcg
ccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtataccctgccgcccagccgcgaagaaatgacaaaaaccagggtga

[0275]

gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tggaagcaacggccagccggaacaaactatgataccaccccgccggt
gctggatagcgatggcagctttttctgtatagcgatctgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataaa
gcgctgcataaccattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcaa
a (서열 번호:43).

[0276]

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

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

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

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

[0281] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

[0283]

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

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

[0285]

- [0286] 및
- [0287] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.
- [0288] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCLHTVRSLEDLGWADWVL
SPREVQVIMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:50),

[0289]

- [0290] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccctcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggccggcggttgcgtccgtctgc
acacgggtccgcgctcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgctgcccagagcca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccagacacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaat
cccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:49).

[0291]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:47),

[0293]

[0294] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaac
caaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctgtgtg
tgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtgga
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtaca
cagcacgtaccgtgtgtgtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgcccccatcccgaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatgcctgtgag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgt
gctgaagtcgacggctccttcttctctatagcaagctcacctggaca
agagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaa
atga (서열 번호:51).

[0295]

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

[0297] *II.E.3 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0298] 본 개시사항에서 "DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, 아스파라긴의 아스파르트산으로의 돌연변이(N3D)를 갖는 GDF15의 천연적으로 발생하는 변이체("GDF15(N3D)")를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. N3D 돌연변이는 탈아미드화 유도된 이중성을 감소시킬 수 있다.

[0299] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0300] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0301] (a) 서열 번호: 283의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0302] (b) 서열 번호: 48이 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

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

ARDGDHCP L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S
Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T
Y D D L L A K D C H C I (서열 번호:52).

[0304]

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

APELLGGPSVFLFPFKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNYHTQKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
 SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
 PMVLIQKTDGTGVSLOTYDDLAKDCHCI (서열 번호:54).

[0306]

[0307] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggacgcgtcagttcttcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccacgcagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggttgctgacctgtgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
```

[0308] tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagcca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgcacaggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaat
cccattggtgctcattcaaaagaccgcacccggggtgtcgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:53).

[0309]

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

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

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

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

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

[0315] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

```
GDHCPGLPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFR
AANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDD
LLAKDCHCI (서열 번호:55).
```

[0319]

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREFPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGDDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSR
EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:57),

[0321]

[0322] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagcaca
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggccccggcggtgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacgg
gaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgtccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:56).

[0323]

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

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

[0326] *II.E.5 DhCpmFc(-)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0327] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0328] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0329] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

- [0331] (b) 서열 번호: 48의 서열을 갖는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0332] (c) 서열 번호: 52의 서열을 갖는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0333] (d) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGG (서열 번호: 58)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0334] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:
- ```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRSLEDLGWA
DWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:60),

```
- [0335]
- [0336] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

gcacctgaactcctctgggggacccgtcagtccttctctcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg

```
- [0337]
- ```

tggtgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataaatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggttctatccagcgacatcgccgtggag
tggtgagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggtt
gctgccgtctgcacacgggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc
gtgcccagaccagttccggggcgcaaactgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgctgccc
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacgggggtgtc
gctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:59).

```
- [0338]
- [0339] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0340] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 60의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [0341] *II.E.6 DhCpmFc(-)-G4S-GDF15:DhCpmFc(+)*
- [0342] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G4S-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 61의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0343] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G4S-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의

이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0344] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGW  
ADWVLSPREVQVMTICIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCV  
PASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:63),

[0350]

[0351] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggtgggggacccgtcagtccttcctctccccccaaaacc  
caaggacacccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctggtgg  
tggtgagtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc  
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccctcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacacccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tggtgagagcaatggcgagccggagaaactacgacaccacgcctcccggt  
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg

[0352]

aggtggtggatccgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggccccgggc  
gttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggtgg  
gccgattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcgg  
cgcgtgcccgagccagttccggggcgaaacatgcacgcgcagatcaaga  
cgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgcgtg  
cccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtg  
gtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcatat  
ga (서열 번호:62).

[0353]

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

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

[0356] II.E.7 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)

- [0357] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0358] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.
- [0359] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:
- [0360] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0361] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0362] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0363] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 서열의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열: GGGSGGGGS (서열 번호: 64)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0364] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:
- ```

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:66),

```
- [0365]
- [0366] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctctcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtg
tgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcgtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcgccgcgtgcccgagccagttccggcgccgaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgcc
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:65).

```
- [0367]
- [0368] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 51

의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

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

[0370] *II.E.8 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0371] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0372] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>S)<sub>2</sub>-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0373] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL

[0379]

EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP  
APCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:68),

[0380]

[0381] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag
tggaagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcacctgggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcgtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcggggcccggtgctgctgctgacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgcccagggaggtgcaagt
gacctgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcccgaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgcca
gcgcctgctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:67).
```

[0382]

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

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

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

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

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

[0388] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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



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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGPARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGW  
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCV  
PASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:71),

[0394]

[0395] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc  
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg  
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac  
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa  
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc

[0396]

tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc  
cccctcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca  
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca  
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag  
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt  
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca  
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag  
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg  
aggtggtggacccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc  
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggtgg  
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgaagtgacctgtgcatcgg  
cgcgtgcccgagccagttccgggcccgaacatgcacgcgcagatcaaga  
cgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgccagcgccctgctgcgtg  
cccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtg  
gtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata  
(서열 번호:70).

[0397]

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

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

[0400] *II.E. 10 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)*

[0401] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 72의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0402] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G<sub>4</sub>P)<sub>2</sub>-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에서 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0403] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

- [0404] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0405] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0406] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0407] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGPGGGP(서열 번호: 72)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0408] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:
- ```

APELLGGPSVFLFPEPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGPGGGGPARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:74),

```
- [0409]
- [0410] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcctctcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgagctgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcagaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag
tgaggagagcaatgggcagccgagagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtcctcttctctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacctggaggcgtggaccagcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcggggcccggtgtgtgctgctgtgcacacggtccgcgctcgctg
gaagacctgggctgggctgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt

```
- [0411]
- ```

gaccatgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccggcgcgcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgcc
gcgcccgtgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcatatga (서열 번호:73).

```
- [0412]
- [0413] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [0414] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 74의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체가 제공된다.
- [0415] *II.E.11 DhCpmFc(-)-G₄Q-GDF15:DhCpmFc(+)*
- [0416] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-G₄Q-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 75의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를

포함하는 이중이량체를 말한다.

[0417] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-G₄Q-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0418] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

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

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

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

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

```

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGQARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCV
PASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:77),

```

[0424]

[0425] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacacccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcactgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacaggcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgg
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgg
cgcgtgcccagagccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgcgtg
cccgccagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtg
gtcgtccagacctatgatgacttggttagccaaagactgccactgcatat
ga (서열 번호:76).

```

[0426]

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

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

- [0429] *II.E. 12 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15:DhCpmFc(+)*
- [0430] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15:DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0431] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15:DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.
- [0432] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:
- [0433] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0434] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0435] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0436] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGQGGGQ (서열 번호: 78)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0437] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:
- APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQGGGGQARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:80),
- [0438]

[0439] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctgctcgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccctcgagaaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag
tggaagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacagggcgcaacggagaccactgtc
cgctcggggcccggttgctgctgctgcacacggtccgcgctcgctg
gaagacctgggctgggctgattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcgcgctgcccagccagttccggggcggaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgcc
gcgcctgctgctgctgcccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcatatga (서열 번호:79).
```

[0440]

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

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

[0443] *II.E.13 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)*

[0444] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다.

[0445] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) 이종이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0446] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGGGGQARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:82),

[0452]

[0453] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca

[0454]

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcgggtggacagggcgcgagcggagaccactgtc
cgctcgggcccggtgtgctgctgctgcacacggctccgctgctgctg
gaagacctgggctgggctgattgggtgctgctgcccagggaggtgcaagt
gacctgtgcatcgcgctgcccagaccagttccggggcggaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgcc
gcgcctgtgctgctgcccagcgtacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:81).

[0455]

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

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

[0458] *II.E.14 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)*

[0459] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)"는 (i) GDF15(Nde13) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0460] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)-(G₄Q)₂-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0461] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

- [0462] (a) 서열 번호: 283의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0463] (b) 서열 번호: 48의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [0464] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0465] (d) GDF15(Nde13) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0466] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커 서열)을 포함하고:
- ```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGQGGGGQGGGGQGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDL
GWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPC
CVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:84),

```
- [0467]
- [0468] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagcaca
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacagggagaccactgtccgctcgggc
ccgggctgtgctgccgtctgcacacgggtccgcgctcgtggaagacctg
ggctgggcccgttggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctatgtg
catcggcgctgcccagccaggtccgggcccgaacatgcacgcgcaga
tcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacaggtgccagcgccctgc
tgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacac
cggggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccact
gcata (서열 번호:83).

```
- [0469]
- [0470] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 51의 핵산 서열에 의해 암호화되는, 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0471] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 84의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 47의 서열을 갖는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [0472] II.F. 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클램프(clamp)
- [0473] "시스테인 클램프" 돌연변이는 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, DhCpmFc(+) 도메인, 또는 DhCpmFc(-) 도메인과 같은 Fc 도메인내로 도입될 수 있다. "시스테인 클램프" 돌연변이는 전형적으로 특수 위치에서 돌연변이를 통해 시스테인의 Fc 도메인의 CH3 도메인내로의 시스테인의 도입을 포함함으로써, 또한 특수 위치에서 돌연변이를 통해 CH3 도메인내로 또한 시스테인을 갖는 다른 Fc 도메인과 함께 항온처리하는 경우, 이황화 결합(시스테인

인 클램프)이 2개의 Fc 도메인 사이(예를 들면, "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 CpmFc(+) 도메인과 "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 CpmFc(-) 도메인 사이에 또는 "시스테인 클램프" 돌연변이를 갖는 DhCpmFc(+) 도메인과 "스테테인 클램프" 돌연변이를 갖는 DhCpmFc(-) 도메인 사이에)에 형성될 수 있다. Fc 도메인은 하나 이상의 이러한 시스테인 클램프 돌연변이를 함유할 수 있다.

- [0474] 하나의 구현예에서, 시스테인 클램프는 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 제1 Fc 도메인에 및 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 제2 Fc 도메인에 도입함으로써 제공한다.
- [0475] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다.
- [0476] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(S354C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(Y349C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다.
- [0477] 다른 구현예에서, 시스테인 클램프는 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 제1 및 Fc 도메인 둘 다에 도입함으로써 제공된다.
- [0478] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(+)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인을 말한다.
- [0479] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 말한다. 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(+)(L351C)" 도메인은 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(L351C)를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 말한다.
- [0480] C-말단 라이신(K447)은 CpmFc(+) 도메인, CpmFc(-) 도메인, 또는 둘 다에서 결실될 수 있다. 이는 예를 들면, 펩타이드를 C-말단에 융합시켜 융합 단백질의 단백질분해를 감소시키는 경우, 유리할 수 있다.
- [0481] 일부 구현예에서, (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인의 C-말단에 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0482] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 CpmFc(-) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0483] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다. 일부 구현예에서, GDF15 영역의 N-말단은 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다. 다른 구현예에서, 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(+) 도메인의 N-말단은 GDF15 영역의 C-말단에, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된다.
- [0484] 일부 구현예에서 (i) 시스테인 클램프 돌연변이를 포함하는 DhCpmFc(-) 도메인에 연결된 GDF15 영역을 포함하는

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

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

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

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

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

[0489] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:85),

[0491]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:284),

[0493]

[0494] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:88),

[0497]

[0498] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctcg
tggaagtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaaagaccaaaccgccgaagaacagtacaa
tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccctccccgt
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacttgctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tggaagtcaaattggccagcccgagaataactacaaaactacccaccctg
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgtatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtactgtccctgtcacctggcgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcggggccggggtgtgctgctgtgc

[0499] acacggtccgcgctgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgccgcgtgcccagacca
gttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaat
cccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:87).

[0500]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:86),

[0502]

[0503] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tggaagtgtgagccaggaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tggaagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:89).

[0504]

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

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

[0507] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349 및 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

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

[0509] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPVVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:285),

[0511]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:91),

[0513]

[0514] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0517]

WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSQTYYDILLAKDCHCI (서열 번호:93),

[0518]

[0519] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccggcggtgctgccgtctgc
acacggtccgcgctgctggaagacctgggctggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagacca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgcacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:92).
```

[0520]

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

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:90),
```

[0522]

[0523] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gccccagagctgcttggaggaccatccgtgttccctgtttcctccaaagcc
gaaggacacctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctgctg
```

[0524]

```
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccgccgaagaacagtacaa
tagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgttaaggtgtccaacaaggccctccccgt
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtagaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacttgctcgtgaagggttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgaggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactacccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:94).
```

[0525]

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

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

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

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

[0530] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

[0532] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0533] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0534] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSGSEFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVMTICIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:96),

[0535]

[0536] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggtggggacgcgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag
tgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgcctgctctgc
acacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaacctgtgcatcggcgcgtgccccgagcca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgctgctccagacct
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:95).

[0537]

[0538] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 90의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 94

의 서열에 의해 암호화된다.

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

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

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

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

[0543] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0544] (a) 서열 번호: 285의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[0545] (b) 서열 번호: 91의 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[0546] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:98),

[0548]

[0549] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tggaagtgcagccagacacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tggaagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggtccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcggtgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccagattgggtgctgctgccacgg
gaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgcctgtgctgctgccgcagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:97).
```

[0550]

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

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

[0553] *II.F.5 DhCpmFc(-)(Y349C)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0554] 본 개시사항에서, 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을, DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0555] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0556] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:100),

[0562]

[0563] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca

[0564]

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
tggaggtggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggccccggcggt
gctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgc
gtgcccagaccaggttccgggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgctgccc
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtc
gctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:99).

[0565]

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

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

[0568] *II.F.6 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄S)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0569] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄S)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0570] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄S)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0571] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

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

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

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

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

APELIGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSSARDGDHCPGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPSYNPMLVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:102),

[0577] APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:102),

[0578] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctctgggggacccgtcagctcttctcttcccccaaaac
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctgtgtg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaca
cagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacctgggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagacctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcggttgctgcgctgtgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtgcgccacgggaggtgcaagt
gacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggtgcca
gcgcctgctgcgtgcccgcacgtacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgcacaccggggtgctgcgtccagacctatgatgacttgtagccaaag
actqccactgcata (서열 번호:101).

[0579] actgccactgcata (서열 번호:101).

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

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

[0582] *II.F.7 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)*

[0583] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 78의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프

돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇄가 제1 폴리펩타이드 쇄의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇄의 C354 사이에 쇄간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[0584] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(Y349C)-(G₄Q)₂-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇄가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇄간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.

[0585] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:

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

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHE

[0591] ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQGGGGQARDGDHCPLGPGRCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPV
APCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTQYDDLAKDCHCI (서열 번호:104),

[0592]

[0593] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccctcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtgggtggacagggaggcgtggacaggcgcgacggagaccactgtc
cgctcggggcccggtgtgctgctgctgcacacgggtccgcgctcgctg
gaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gacctgtgcatcgccgctgcccagccagttccggcgggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtcca
gcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattcaaaa
gaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaag
actgccactgcata (서열 번호:103).

[0594]

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

- [0596] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 104의 서열을 갖는 2개의 단량체 및 서열 번호: 90의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 이중이량체가 제공된다.
- [0597] *II.F.8. DhCpmFc(-)(L351C)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)*
- [0598] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(L351C)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 제1 폴리펩타이드 쇠의 C351과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C351 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.
- [0599] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(L351C)-(G₄S)₂-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠가 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사량체가 제공된다.
- [0600] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:
- [0601] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:286),
- [0602]
- [0603] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:106),
- [0604]
- [0605] (c) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 쇠 (하나의 각각의 이중이량체), 및
- [0606] (d) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 64의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [0607] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커 서열)을 포함하고:
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
- [0608]
- PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:108),
- [0609]

[0610] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcccgaactgctggggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgacctgctgggtgg
tggtatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaacaaaccgcgcgaagaacagtataa
cagcacctatcgctgggtgagcgtgctgacctgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaagcgtgccggcg
ccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
gggtgtatacctgccgcgcgagccgcgaagaaatgacaaaaaccagggtga
gcctgacctgcctgggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tggaagcaacggccagccggaacaactatgataaccacccgcgggt
gctggatagcgatggcagctttttctgtatagcgatctgacctggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttagctgcagcgtgatgcataa
gcgctgcataaccattataaccagaaaagcctgagcctgagcccgggcg
cggcgggcgagcggcgggcgggcgagcgcgcgcaacggcgatcattgcc
cgctgggccccggcgctgctgccgcctgcataaccgtgcgcgcgagcctg
gaagatctgggctgggaggattgggtgctgagcccgcggaagtgcaggt
gacatgtgcattggcgctgcccagccagtttcgcgcggcgaacatgc
atgcgcagattaaaaccagcctgcacgcctgaaaccggataaccgtgccg
gcgcgctgctgctgcccgcgagctataaccgatgggtgctgattcagaa
aaccgataccggcgctgagcctgcagacctatgatgatctgctggcgaaag
attgccattgcatt (서열 번호:107).

[0611]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:105),

[0613]

[0614] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctgggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacacctgtcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccgagcatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:109).

[0615]

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

- [0617] II.G. HSA
- [0618] 본 개시사항에서 명칭 "HSA" 또는 "인간 혈청 알부민"은 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, 인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 영역을 포함하는 융합 단백질을 말한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 2개 이상의 HSA 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0619] 전형적으로, GDF15 영역의 N-말단은, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결된다. 그러나, 일부 구현예에서, HSA 폴리펩타이드의 N-말단은, 직접적으로 또는 폴리펩타이드 링커를 통해, GDF15 영역의 C-말단에 연결된다.
- [0620] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다. 이러한 단독이량체의 구현예의 그래프적 묘사에 대해서는 도 6을 참조한다. 달리는, 하나의 이러한 융합 단백질 및 융합 단백질의 GDF15 영역과 GDF15 폴리펩타이드 또는 돌연변이체 폴리펩타이드 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 GDF15 폴리펩타이드 또는 GDF 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 이중이량체가 제공된다.
- [0621] II.G.1 HSA-(G₄S)₄-GDF15:GDF15 이중이량체
- [0622] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G₄S)₄-GDF15:GDF15"는 (i) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.
- [0623] 전형적으로, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된다.
- [0624] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 이중이량체는:
- [0625] (a) 하기 서열을 포함하는 하나의 HSA 폴리펩타이드(제1 단량체):
- DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKLYEIAARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLA
KTYETTLKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKADDKETCFEAEGKKLVAASQAALGL (서열 번호:110),
- [0626]
- [0627] 및
- [0628] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및
- [0629] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 하나의 폴리펩타이드 링커 (제1 단량체)를 포함한다.

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

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLLQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLA

[0631] KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSGGGSGGGGS
GGGGSARNGDHCPGLPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI
GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTG
VSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:112),

[0632]
[0633] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagtgcaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaaagatgacaacccaaacctccccgattgggtgag
accagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttcttgctaaaaggtataaaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtg
gccagtcctccaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgcttccattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttccctgggcagttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaacctctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctagaaaagtgg
gcagcaaattgtgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa

[0634]

gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcagagaaaaac
gccagtaagtacagagtcaccaaagtctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaacatacgttcccaaa
gagtttaagtctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttagagagaagtgcgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttggtgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggaggtggtggatccggaggcgggtggaagcggaggtggtggatct
ggagcggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccg
gcgttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggct
gggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcac
ggcgctgcccagaccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaa
gacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgcg
tgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggg
gtgtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcac
atga (서열 번호:111).

[0635]

[0636] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 11의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0637] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 112의 서열을 갖는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 12의 서열을 갖는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체가 제공된다.

[0638] *II.G.2 HSA-(G₄S)₄-GDF15*

[0639] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G₄S)₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0640] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(G₄S)₄-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0641] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0642] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0643] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체), 및

[0644] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0645] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 111의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0646] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 112의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0647] *II.G.3 HSA-GSPAPAPGS-GDF15*

[0648] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 113의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 나타낸다.

[0649] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0650] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0651] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);

[0652] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0653] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSPAPAPGS (서열 번호: 113)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[0654] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIIARRHPYFY
APELFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA

[0655] KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKHPEAKRMPCAE
DYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPGSARNGDH
CPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAAN
MHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLA
[0656] KDCHCI (서열 번호:115),

[0657] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtggaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
tacccttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaatactttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgcttccattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttctgggcatgttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgcccgtgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactctttagagaggtctcaagaaacctaggaagtg
gcagcaaagtgtgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
```

[0658]

```
gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgcagaggtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacacttcc
tgagaaggagagacaaatcaagaacaaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaactgttgccggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccccagctccagctccaggaagcgcgcgcaacggagaccac
tgtccgctcgggcccggttgtgcccgtctgcacacggtccgcgcgtc
gctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgc
aagtgaccatgtgcatcgccgctgcccagccagttccgggcccgaac
atgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacacggt
gccagcgcctgtgctgctgcccgcagctacaatcccattggtgctcattc
aaaagaccgcacccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgttagcc
aaagactgccactgcatatga (서열 번호:114).
```

[0659]

[0660]

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

[0661] II.G.4 HSA-GS(PAPAP)₂GS-GDF15

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

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

[0664] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

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

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

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

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

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDempa
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTCKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPPAPPGSA
RNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQ
FRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTQY
DDLAKDCHCI (서열 번호:118),

[0669]

[0670] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaatactttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttcttggctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt
gccagtcctccaaaatttggagaaagagcttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
```

[0671]

```
gacttgccctcatttagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcagtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactccttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaagtgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgcagagtcaccaaagtgtgcacagaatccttgggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccccagctccagctccacccgcacctgccccggaagcgcg
cgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcggttgcctgctgca
cacggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgt
cgccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcggcgctgcccagaccag
ttccggggcgaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcct
gaagcccagacgggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatc
ccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctat
gatgacttggttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:117).
```

[0672]

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

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

- [0675] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-GSAAQAAQGS-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 119의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.
- [0676] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇄간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GSAAQAAQGS-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0677] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0678] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);
- [0679] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및
- [0680] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSAAQAAQGS (서열 번호: 119)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0681] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:
- ```

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY
APELLFFAKRYKAA FTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERA FKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTD LTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVVL LRLA
KTYETTLEKCCA ADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNC ELFQQLGE
YKFQNALLVRYTK KVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVL HEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADI CTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQGSARNG
DHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLK PDTVAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVSILQTYDDL
LAKDCHCI (서열 번호:121),

```
- [0682]
- [0683] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

gatgcacacaagagtgagggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtggttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattgggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat

```
- [0684]

ttttgaaaaataacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
 gccccggaactcctttttctttgctaaaaggtataaaagctgcttttacaga
 atgttgccaagctgctgataaaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt
 gccagtctccaaaaatttggaagagctttcaaagcatgggcagtagc
 tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt
 tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
 cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
 tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
 tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
 gacttgccctcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
 aaactatgctgagccaaaggatgtcttctctgggcatgtttttgtatgaat
 atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
 aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca
 tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggtggaagagc
 ctcaagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
 taaaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
 agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
 gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctgtgcagaa
 gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
 gccagtaagtgcagagctcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
 ggcgacctatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
 gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
 tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga
 aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
 ttcgcagctttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg
 ctttgccgaggagggtaaaaaacttggtgcggccagtcaggccgccttag
 gcttaggatccgcccgtcaggtgcacagcaagggaagcgcgcgcaacgga
 gacctgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggctccg
 cgcgtcgttggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacggg
 aggtgcaagtgcacctgtgcatcggcgctgcccagaccagttccgggcg
 gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccga
 cacggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgc
 tcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgacttg
 ttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:120).

[0685]

[0686]

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

[0687]

II.G.6 HSA-GS(AAQAQQ)₂GS-GDF15

[0688]

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

[0689]

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

[0690]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0691]

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

- [0692] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및
- [0693] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GSAAQAQQAQQAQGS (서열 번호: 122)를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0694] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밑줄친 링커)을 포함하고:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQCFEDHVKLVNEVTEFA
 KTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFY
 APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKC
 ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
 LECADDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLY EYARRHPDYSVLLRLA
 KTYETTL EKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFQ LGE
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
 FAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAA SQAALGLGSAQAQAQQAQQAQ
QGSARNGDHCPLGPGRCRLHTV RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA
 CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVS
 LQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:124),

[0695]

[0696] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagtggaggttgctcatcgattttaagatttgggagaaga
aaattttcaaagccttggtggttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaaagatgacaacccaaacctcccccgattgggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactcctttttcttgctaaaaggtataaaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtg
gccagtcctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcaagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcattgccgaagtggaaaaatgatgagatgctgctg
gacttgcccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaagatgtcttctcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaacctctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaatttcagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtaccca
agtggtcaactccaactctttagagaggtctcaagaaacctagaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctgtgcagaa
gactatctatccgtgggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgcagagtcaccaaagtgtgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaa
gagtttaatgtgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttagagaaagtgtgcagaggtgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcgccagtcaggccgccttag
gcttaggatccgcgctcagggtgcacagcaagcagcccaagcagctcag
```

[0697]

```
cagggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccccggcggttg
ctgccgtctgcacacgggtccgcgcgctcgtggaagacctgggctgggccg
attgggtgctgtcgcacgggaggtgcaagtgacctgtgcacgcgcgcg
tgccccgagccagttccgggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgag
cctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgccctgctgctgccccg
ccagctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcg
ctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga
(서열 번호:123).
```

[0698]

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

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

[0701] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAKAGG-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드

드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 125의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

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

[0703] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

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

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

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

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

[0708] DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQYLYQQPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL

LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGNAEAAAKEAAAKE
AAAKEAAAKAGGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPRE
VQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVL
IQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:127),

[0709]

[0710] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gatgcacacaagagttaggttgcctcatcgatttaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttgggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgcctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgattgggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaatacttataatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaagggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtgt
gccagtcctccaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgcatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaaactgaaggaaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaataatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccctcatttagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttccctgggcagtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgcccgtgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaaaattccagaatgcgctatttagttcgttacaccaagaaagtacccca
```

[0711]

```
agtgtcaactccaactctttagtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtgggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgcagagtcaccaaagtgtgcacagaatccttgggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgtgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgccggccagtcaggccgccttag
gcttaggaggcaacgcgaggtgcccgttaaggaaagccgctgccaaggag
gccgcagcaaaaagggtgcagctaaggccggaggagcgcgcaacgggaga
ccactgtccgctcgggcccggcggttgcctgcctgtgcacacgggtccgcg
cgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgggag
gtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcgc
aaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagaca
cgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctc
attcaaaagaccgacacggggtgtcgtccagacctatgatgacttgtt
agccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:126).
```

[0712]

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

- [0714] II.G.8 HSA-(G₄S)₆-GDF15
- [0715] 본 개시사항에서 명칭 "HSA-(G₄S)₆-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 128의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.
- [0716] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-(G₄S)₆-GDF15 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [0717] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [0718] (a) 서열 번호: 110의 서열을 포함하는 2개의 HSA 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체);
- [0719] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및
- [0720] (c) GDF-15 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열: GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG (서열 번호: 128)을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.
- [0721] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:
- DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQYLAQYLLQCPEDHVKLVNEVTEFA
 DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIQYLAQYLLQCPEDHVKLVNEVTEFA
 KTCVADESAENCDSKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
 CFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFY
 APELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELREDEGKASSAKQRLKC
 ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL
 LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
 DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRLA
 KTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
 YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
 FAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSGGGSGGGG
 GGGSGGGSGGGSGGGSGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLS
 PREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNP
 MVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:130),
- [0722]
- [0723] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- gatgcacacaagagtggaggttgctcatcgatttaagatttgggagaaga
 aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
 gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
 aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
 taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
 atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
 tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
 accagagggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
 ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
 gccccgaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
 atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctggttgccaaagctcgatg
 aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagactcaagtg
 gccagtcctccaaaaatttggagaaagagctttcaagcatgggcagtagc
- [0724]

tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tgaaaaatcccactgcattgccaagtggaatgatgagatgcctgct
gacttgccctcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttggtgaagagc
ctcagaatttaatacaaaaattgtgagctttttgagcagcttgagag
tacaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaagtgtgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggctcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgcagagtcaccaaagtgtgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaacatacgttcccaaa
gagtttaagtgtgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttggtgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagctttttagagagaagtgtgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgccgagtcaggccgccttag
gcttaggaggtggtggctctggaggcgggtggaagcggaggcgggtgatcc
ggaggcgggtggaagcggaggtggtggatctggaggcgggtggaagcgcgcg
caacggagaccactgtccgctcggggccggcggtgctgccgtctgcaca
cgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggtgggcccattgggtgctgtcg
ccacgggaggtgcaagtaccatgtgcatcggcgcgtgcccagaccagtt
ccggggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctga
agcccagacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatccc
atggtgctcattcaaaagaccgacccggggtgtcgtccagacctatga
tgacttggttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:129).

[0725]

[0726] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 130의 서열을 갖는 2개의 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0727]

II.G.9 HSA-GS(AAQAQQ)₂GS-GDF15(N3D)

[0728]

본 개시사항에서 명칭 "HSA-GS(AAQAQQ)₂GS-GDF15(N3D)"는 GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 122의 서열을 포함하는 링커를 통해 HSA 폴리펩타이드에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[0729]

특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 HSA-GS(AAQAQQ)₂GS-GDF15(N3D) 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[0730]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[0731]

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

[0732]

(b) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[0733]

(c) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 HSA 폴리펩타이드의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 122의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

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

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCCKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPRLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKLYEIIARRHPYFY
APELFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVLLLLRLA
KTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGE
YKFQNALLVRYTKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAE
DYLVSVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCKKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAQAQAQAQAQAQ
QGSARDGDHCPGPGRCRLHTVRSLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS
LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:242),

[0735]

[0736] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttg
gagaagaaaatttcaagccttggtggtgattgcctttgctcagtatctt
cagcagtggtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaaatgaagtaactga
atttgcaaaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaat
cacttcataccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgt

[0737]

gaaacctatgggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagag
 aaatgaatgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctccccgat
 tgggtgagaccagaggttgatgtgatgtgactgcttttcatgacaatgaa
 gagacatttttggaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatcctta
 cttttatgccccggaactccttttctttgctaaaagggtataaagctgctt
 ttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgctgttgccaaag
 ctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaacagagact
 caagtgtgccagctctccaaaaatttgagaaaagagctttcaaagcatggg
 cagtagctcgctgagccagagatttcccaaagctgagtttgagaagtt
 tccaaagttagtgacagatcttaccaaagtcacacggaatgctgcatgg
 agatctgcttgaatgtgctgatgacagggcgaccttgccaagtatatct
 gtgaaaatcaagattcgatctccagtaaaactgaaggatgctgtgaaaa
 cctctgttgaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagat
 gcctgctgacttgcttcttagctgctgattttgtgaaagtaaggatg
 tttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgttttg
 tatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgag
 acttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgtgtgccgctgcag
 atcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaactcttggtg
 gaagagcctcagaatttaatacaacaaaattgtgagctttttgagcagct
 tggagagtacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaag
 taccccaagtgtcaactccaactctttagaggtctcaagaaacctagga
 aaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgcctg
 tgcagaagactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcag
 agaaaaacgccagtaagtgcagagtcaccaaagtgtgcacagaatccttg
 gtgaacaggcgaccatgctttttagctctggaagtcgatgaaacatacgt
 tcccaaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgca
 cactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgag
 ctctgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttat
 ggatgatttgcagctttttgtagagaagtgtgcaaggctgacgataagg
 agacctgctttgccgaggagggtaaaaaactgtgtgcggccagtcaggcc
 gccttaggcttaggatccgcgctcaggtgcacagcaagcagcccaagc
 agctcagcagggaagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggccc
 ggcgttgctgcccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgggc
 tgggcccgttggtgtgtgcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcat
 cggcgctgccccagccagttccgggcggaacatgcacgcgcagatca
 agacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgtgctg
 gtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgcacccg

gggtgctgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgca
 ta (서열 번호:241).

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

II.H. $\text{Fc}\gamma\text{R}$ 결합에 대한 친화성에 초점을 맞춘 돌연변이를 지닌 작제물

특정의 하전된 쌍(delHinge) 다량체는 특히 $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ 및 $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$ 에 대한 $\text{Fc}\gamma$ 수용체($\text{Fc}\gamma\text{R}$) 결합을 나타낸 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 실시예 7 참고. 일부 경우에, $\text{Fc}\gamma\text{R}$ 결합 친화성은 힌지 영역을 포함하는 다량체에서 관찰된 것과 비교가능하였다. 이는, $\text{Fc}\gamma$ 수용체가 힌지 영역과 상호작용하며 이들 다량체는 위에서 기술한 바와 같이 delHinge이어서, 힌지 영역의 모두 또는 일부를 결여하므로 예측하지 못한 것이었다. $\text{Fc}\gamma\text{R}$ 에 대한 결합에 관여하는 Fc 잔기의 돌연변이 분석은, 주요 상호작용 부위가 힌지 영역과 CH2 도메인에서 국제화됨을 제시한다(참고: Tamm A, 1997, *Int. Rev. Immunol.* 16:57-85). 또한, Radaev S, et al., *J. Biol. Chem.* 276:16469-16477; Sondermann, P, et al., 2000, *Nature* 406:267-273) 참고.

- [0743] 인간에서 천연 킬러(NK) 세포에 의해 주로 매개된 면역 반응인, 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC)은 인간에서 Fc γ R, 특히 Fc γ RIIIA과 항체의 Fc 도메인 또는 Fc-함유 단백질의 상호작용에 의존한다. ADCC, NK 세포의 표면에서 Fc γ RIII에 대한 Fc 결합은 페르포린 및 그란자임을 방출하는 NK 세포를 활성화시킨다.
- [0744] 따라서, 작제물과 Fc γ R의 상호작용을 조절하는 추가의 변형을 갖는 작제물이 제공된다. 하나의 일련의 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이 (N297G)는 위에서 기술한 다양한 Fc 도메인을 포함하는, 천연의 Fc 또는 Fc 변이체에 도입된다. N297G 돌연변이는 CH2 도메인에서 보존된 N-글리코실화를 제거한다.
- [0745] 다른 일련의 구현예에서, 추가의 N-말단 아미노산 잔기는, 이로부터 힌지 영역의 모두 또는 일부가 제거된 Fc 도메인으로부터 제거된다. 예를 들면, 하기 아미노산 서열:
- GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNH
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:303)
- [0746]
- [0747] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인의 G236에 아미노산 잔기 N-말단의 결실에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다. 하기 아미노산 서열:
- GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGK (서열 번호:304)
- [0748]
- [0749] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인으로부터 G237에 대한 아미노산 잔기 N-말단의 결실에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다. 하기 아미노산 서열:
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGK (서열 번호:305)
- [0750]
- [0751] 은 야생형 IgG1의 Fc 도메인의 P238에 대해 아미노산 잔기 N-말단의 제거에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, C-말단 라이신(K447)은 당해 Fc 변이체로부터 임의로 결실될 수 있다.
- [0752] 하나의 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0753] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0754] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0755] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(+)(L351C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 DhCpmFc(-)(L351C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)" 도메인으로 언급됨).

- [0756] 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이(A287C)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이A287C)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)" 도메인으로 언급됨).
- [0757] 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이L306C)가 도입된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L306C)가 도입된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0758] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(-)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(+)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨).
- [0759] 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이S354C)가 도입된 DhCpmFc(-)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(A287C)(S354C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(+)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0760] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(-)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 DhCpmFc(+)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(L306C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨).
- [0761] 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(-)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(-)(L306C)(S354C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 DhCpmFc(+)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "DhCpmFc(+)(A287C)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0762] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)" 도메인으로 언급됨).
- [0763] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0764] 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(+)(Y349C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 이로부터 N-말단 7개의 아미노산이 제거된 DhCpmFc(-)(S354C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(S354C)" 도메인으로 언급됨).
- [0765] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "CpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0766] 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 Dh2CpmFc(+) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 아스파라긴에서 글리신으로의 돌연변이(N297G)가 도입된 Dh2CpmFc(-) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)" 도메인으로 언급됨).
- [0767] 다른 구현예에서, 알라닌에서 시스테인으로의 돌연변이(A287C)가 도입된 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 루이신에서 시스테인으로의 돌연변이(L306C)가 도입된 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" 도메인으로 언급됨).
- [0768] 다른 구현예에서, 타이로신에서 시스테인으로의 돌연변이(Y349C)가 도입된 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)" 도메인으로 언급됨). 다른 구현예에서, 세린에서 시스테인으로의 돌연변이(S354C)가 도입된 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인이 제공된다(본원에서 "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" 도메인으로 언급됨).

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

[0785] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:134),

[0786]

[0787] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

[0788]

tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttgcgtgcctgtgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:133).

[0789]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:131),

[0791]

[0792] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatgcctggtgag
tggaagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt
gctgaagtccgacggtccttcttctctatagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (서열 번호:135).
```

[0793]

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

[0795] *II.H.2 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)*

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

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

[0798] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

```
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:137),
```

[0803]

[0804] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagcgg
```

[0805]

gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggta
gcctgacctgcctggtaaaaggcttctatcccagcgacatgcctgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgcctcccg
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacgctggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcggggcccggttgcctgcctctgc
acacggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
tcgccacgggagggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgccccagcca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgcctgtgcgtgccccccagctacaat
cccatggtgctcatcctcaaaagaccgacaccggggtgtcgtccagaccta
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:136).

[0806]

[0807]

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

[0808]

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

[0809]

II.H.3 DhCpmFc(-)(N297G)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)

[0810]

본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) GDF15(N3D) 폴리펩타이드의 N-말단을 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhCpmFc(-)(N297G) 도메인에 연결된 GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0811]

특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)-G₄-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G) 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 사랑체가 제공된다.

[0812]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0813]

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

[0814]

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

[0815]

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

[0816]

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

[0817]

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGARDGDHCPGPGRCCLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:139),

[0818]

[0819] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gcacctgaactcctggtgggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tggtgagtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagcgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tggtgagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccagcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggccccggcgtt
gctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggtgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgc
```

[0820] gtgcccagaccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgccc
gccagctacaatcccctggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgtc
gctccagacctatgatgacttggttagccaaagactgccactgcata

[0821] (서열 번호:138).

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

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

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

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

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

[0827] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

```
APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVFLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:288),
```

[0829]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:141),

[0831]

[0832] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:143),

[0835]

[0836] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctcctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccagcctcccgt
gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgtcgggcccgggcggttgcgtgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcggtgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccc

[0837]

acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:142).

[0838]

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:140).

[0840]

[0841] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgctgctcg
tgacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtgggaagtgcataacgccaagaccaaaccgcgaagaacagtacgg
gagcacctaccgctggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacttgctcgtgaagggtcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgaggagtcaaattggccagcccgagaataactacaaaactaccccaccgct
gctgaaatctgatgggtccttcttcttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtcttttagctgctcagtgatgcagag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:144).

[0842]

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

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

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

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

[0847] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPFGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:146),

[0852]

[0853] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcctcctcctccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggaactgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
gggtgtgacccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccg

[0854]

gctggactccgacggctccttctcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcgcgcggtgcccgagcca
gttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgcacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctgctccagacctta
tgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:145).

[0855]

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

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

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

[0859] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) 도메인의 C-말단에 직접 연결되는, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가쇄간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드쇄의 C351과 제2 폴리펩타이드쇄의 C351 사이에 연결되도록 한다.

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

[0861] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0863] WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE

[0864] ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:289),

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE

[0866] ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:148),

[0867] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:150),

[0870] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcccgaactgctggcgcccgagcgtgtttctgtttccgccaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgcctgcgtggtgg
tggtgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtatgg
cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaaagaatataaatgcaaagtgcgaacaaagcgtgccggcg
ccgattgaaaaaaccattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtatacctgcccgcgagccgcaaagaaatgacaaaaaccagggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tgaggaaagcaacggccagccggaacaactataaaaccaccccgccggt
gctgaaaagcgatggcagcttttttctgtatagcaaactgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggaacgtgttttagctgcagcgtgatgcatgaa

[0872]

gcgctgcataaccattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgc
gcgcaacggcgatcattgcccgtgggcccgggcccgtgctgcccgcctgc
ataccgtgcgcgcgagcctggaagatctgggctggcggttggtgctg
agcccgcgcaagtgcaggtgacctgtgcattggcgcgtgcccgagcca
gtttcgcgcggaacatgcatgcgagattaaaaccagcctgcatcgcc
tgaaaccggataccgtgccggcgcgctgctgctgcccggcgagctataac
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgtgagcctgcagaccta
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcatt (서열 번호:149).

[0873]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

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

[0875]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgg
tgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccctcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgtcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccagggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgaggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctccgt
gctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (서열 번호:151).

[0877]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 150의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 147의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0879]

II. H. 7 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)

[0880]

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

[0881]

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

[0882]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0883]

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

[0884]

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

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVNHE
ALHNYHTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:153),

[0887]

[0888] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcgcgcgaactgctggcgccgagcgtgtttctgtttccgcgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgaacctgctggtgg
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtatgg
cagcacctatcgctggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc

[0889]

tgaacggcaagaatataaatgcaaagtgcgaacaaagcgtgccggcg
ccgattgaaaaaacattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtatacctgcccgcgagccgcaaagaaatgacaaaaaccaggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tgggaaagcaacggccagccgaaacaactataaaaccaccccgccggt
gctgaaaagcgatggcagctttttctgtatagcaaactgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgttttagctgcagcgtgatgcagaa
gcgctgcataaccattataccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgc
gcgcgatggcgatcattgcccgcgtgggcccggcgctgctgccgcctgc
atacctgctgcgcgagcctggaagatctgggctggcggttggtgctg
agcccgcgcaagtgcaggtgaccatgtgcattggcgctgcccagcca
gtttcgcgccggaacatgcagcagattaaaaccagcctgcacgccc
tgaaaccggataccgtgccggcgccgtgctgctgcccggcgagctataac
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgctgagcctgcagacct
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcatt (서열 번호:152).

[0890]

[0891] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하며, 이는 서열 번호: 151의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0892] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 153의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 147의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0893] *II.H.8 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[0894] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다.

[0895] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 이종이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0896] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0897] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:290),

[0898]

[0899] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:268),

[0900]

[0901] 및

[0902] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0903] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:269),

[0904]

[0905] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtccttcttcccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaaccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgggaggagc
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc

[0906]

cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgcgtgccgtctgcac
acgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgacctatgtgcatcggcgctgcccagaccagt
tccggcgggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagccccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgtccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:270).

[0907]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:267),

[0909]

[0910] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccc
caaaaccaaggacacctcatgatctcccgagccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtg
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggagagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacacctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggtcttatccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgc
ctcccgtgctgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctc
cggtgtaa (서열 번호:271).

[0911]

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

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

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

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

[0916] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

[0919] 및

[0920] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[0921] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREFPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPFVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCP LGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:272),

[0922]

[0923] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccc
caaaaccaaggacacctcatgatctcccggaacctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtg
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgc
ctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttctgc
cgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattg
gggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccggcgccaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccacacgggtgccagcgccctgctgctgcccgcag
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtcc
agacctatgatgactgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:273).

[0925]

[0926] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하고, 서열 번호: 271의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0927] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 272의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 267의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[0928] *II.H. 10 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*

[0929] 본 개시사항에서 명칭 "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[0930] 특정의 구현예에서, 2개의 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이중이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[0931] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[0932] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:291),

[0933]

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:275),

[0935]

[0936] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMV
LIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:276),

[0939]

[0940] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctgggggacccgtcagtccttctcttcccc
caaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggta

[0941]

cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgaggagagc
agtagcggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtgcacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgaggagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccggcggtgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccggcgaggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctg
aagccccgacacggtgccagcgcctgctgcgtgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:277).

[0942]

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

APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSAFELYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:274),

[0944]

[0945] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggacgcgtcagttcttcttcttcccc
caaaacccaagacacacctcatgatctcccgacacctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagcgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtgctccaccag
gactggcttaattgggaaggaatacaagtgaaggtgtccaacaaggccct
ccccgctcccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaaggggcaaccaagg
aacctcaagtgtacacctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacttgtctcgtgaagggttctatccagcgatattgc
tgtggaatgggagtgcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccc

[0946]

caccgcgtgctgaaatctgatgggtccttcttcttcttactccaagctgacc
gtggacaagagccgctggcaacaaggcaatgtcttttagctgctcagtgat
gcatgaggctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctc
cgggtaaa (서열 번호:278).

[0947]

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

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

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

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

[0952] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

[0955] 및

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

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

APELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCP LGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL

[0958] SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
[0959] PMVLIQKTDGTGVS LQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:279),

[0960] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccc
caaaaccaagacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagcccaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccct
cccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtgcaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaaggtctctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacgacaccacgc
ctcccgctgtggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaagctcttctcatgctccgtgat
gcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctc
cgggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggccggggtgtgtgc
cgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctggggtggccgattg
gggtgtgtgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcag
ctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgtgcgtcc
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:280).

[0961] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 278의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

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

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

[0965] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh2CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다.

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

[0967] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

[0969]

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

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:155),

[0971]

[0972] 및

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

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

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
TVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:157),

[0975]

[0976] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc

[0977]

aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgg
gctgggcccattgggtgctgctgccacgggaggtgcaagtgacctgtgc
atcggcgcgtgccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacaggtgccagcgcctgct
gcgtgccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg
cata (서열 번호:156).

[0978]

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

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:154),

[0980]

[0981] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

c c g t c a g t c t t c c t c t t c c c c c c a a a c c c a a g g a c a c c c t c a t g a t c t c
c c g g a c c c c t g a g g t c a c a t g c g t g g t g g t g g a c g t g a g c c a c g a a g a c c
c t g a g g t c a a g t t c a a c t g g t a c g t g g a c g g c g t g g a g g t g c a t a a t g c c
a a g a c a a g c c g c g g g a g g a g c a g t a c a a c a g c a c g t a c c g t g t g g t c a g
c g t c c t c a c c g t c c t g c a c c a g g a c t g g t g a a t g g c a a g g a g t a c a a g t
g c a a g g t c t c c a c a a a g c c c t c c c a g c c c c a t c g a g a a a c c a t c t c c
a a a g c c a a a g g g c a g c c c c g a g a a c c a c a g g t g t a c c c c t g c c c c a t c
c c g g a a g g a g a t g a c c a a g a a c c a g g t c a g c c t g a c c t g c c t g g t c a a a g
g c t t c t a t c c c a g c g a c a t c g c c g t g g a g t g g g a g a g c a a t g g g c a g c c g
g a g a a c a a c t a c a a g a c c a c g c c t c c c g t g c t g a a g t c c g a c g g c t c c t t

[0982]

c t t c c t c t a t a g c a a g c t c a c c g t g g a c a a g a g c a g g t g g c a g c a g g g g a
a c g t c t t c t c a t g c t c c g t g a t g c a t g a g g c t c t g c a c a a c c a c t a c a c g
c a g a a g a g c c t c t c c c t g t c t c c g g g t a a a t g a (서열 번호:158)

[0983]

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

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

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

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

[0988] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

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

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

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

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

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSGLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGHCPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:160),

[0993]

[0994]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcggggcccggttgctgccgtctgcacacggtcgcgcgctcgctgg
aagacctgggtgggcccattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggcggaacatgca
cgcgcatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacgggtgccag
cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:159).
```

[0995]

[0996]

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

[0997]

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

[0998]

II.H. 14 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(S354C)

[0999]

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

[1000]

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

[1001]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1002]

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

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

[1003]

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

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:162),

[1005]

[1006] 및

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

[1008] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:164),

[1009]

[1010] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttccctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgaggaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcacctgctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc
ccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgcccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaagacctgg
gctgggcccattgggtgctgtcgcacgggaggtgcaagtgacctgtgc
atcggcgctgcccagccagttccggggcgaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacgggtgccagcgcctgct
gcgtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg
cata (서열 번호:163).

[1011]

[1012] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:161),

[1013]

[1014] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccatccgtgttcctgtttcctccaaagccgaaggacacctgatgatctc
aagaactccggaagtgacttgctgctgctggacgtgtcacatgaggatc
cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtgggaagtgcataacgcc
aagaccaaaccggaagaacagtacaatagcacctaccgctggtgag
cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt
gtaaggtgtccaacaaggccctcccgctcccatcgaaaagaccatctca
aaggcaagggggaaccaagggaacctcaagtgtacacctgcctccgtg
```

[1015]

```
caggaaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacttgctcgtgaagg
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcaaattggccagccc
gagaataactacaaaactacccacccgctgctgaaatctgatgggtcctt
cttcctttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca
atgtctttagctgctcagtgatgcatgaggtctccataatcactacact
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (서열 번호:165).
```

[1016]

[1017] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 164의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠, 및 서열 번호: 161의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1018] *II.H. 15 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[1019] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1020] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1021] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1022] (a) 서열 번호: 293의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1023] (b) 서열 번호: 162의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1024] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1025] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPPLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
```

[1026]

```
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:167),
```

[1027]

[1028] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgaggagcagtcacacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcacctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcacctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggccccggcgcttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgg
aagacctgggctggcgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcgccgcgtgcccagccagttccggcgcgcaaacatgca
cgcgcatgacgaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccag
cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:166).
```

[1029]

[1030] 바람직한 구현예에서, 제2 단량체는 서열 번호: 161의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 165의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1031] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 167의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 161의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1032] *II.H. 16 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):CpmFc(+)(N297G)*

[1033] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1034] 특정의 구현예에서, 2개의 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1035] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1036] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:294),
```

[1037]

[1038] (b) 하기 서열(괄호 안의 힌지 영역의 일부)을 포함하는 2개의 CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:169),

[1039]

[1040]

[1041]

[1042]

및

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

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLRLTVRASLE
DLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPA
PCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:171),

[1043]

[1044]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc
tggtggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtagcggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggactccgac
ggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccg
ctcggggcccggtgctgctgctgcacacgggtccgcgctcgtgga
agacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga
ccatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcggaacatgcac
gcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacgggtgccagc
gccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaaga
ccgacaccggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagac
tgccactgcata (서열 번호:170).

[1045]

[1046]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:168),

[1047]

[1048] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcc
tggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga

[1049]

gtacaagtgaagggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgac
ggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호:172).

[1050]

[1051] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 171의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1052] *II.H. 17 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G)*

[1053] 본 개시사항에서 명칭 "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1054] 특정의 구현예에서, 2개의 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1055] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1056] (a) 서열 번호: 294의 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1057] (b) 서열 번호: 169의 서열을 포함하는 2개의 CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1058] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1059] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(DKTHTCPPCP) APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPPLGPGRCRLHTVRA

[1060]

SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
VPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLAKDCHCI (서열 번호:174),

[1061]

[1062] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gacaaaactcacacatgccacccgtgccagcacctgaactcc
tggtggggaccgtcagttcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccgagccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtagcggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccgggagaacaactacgacaccagcctcccggtgctggactccgac
ggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcagcgagac
cactgtccgctcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgcgc
gtcgttggaagacctgggctgggctgattgggtgctgtgccacgggagag
tgcaagtgaccatgtgcatcgccgcgtgcccagccagttccgggcgga
aacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacac
ggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctca
ttcaaaagaccgacacggggtgctgctccagacctatgatgacttgta
gccaaagactgccactgcata (서열 번호:173).
```

[1063]

[1064] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 168의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 172의 서열을 포함하는 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1065] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 174의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 168의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1066] *II.H. 18 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)*

[1067] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1068] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1069] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1070] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:295),
```

[1071]

[1072] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:176),

[1073]

[1074] 및

[1075] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1076] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD
GVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:178),

[1077]

[1078] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgaggagagcagtagcgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcacctgctcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcacctggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgc
atcggcgcggtgcccagagccagttccgggcggcaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgcctgct
gcgtgccccccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttggttagccaaagactgccactg
cata (서열 번호:177).

[1079]

[1080] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:175),

[1081]

[1082] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttccctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtgagccacgaagacc
ctgagggtcaagttcaactggtagctggacggcggtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtagcgggagcagtagcgtgtgtgtcag
cgctcctcacctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaagggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
```

[1083]

```
ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtcgacggctcctt
cttctctatagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga (서열 번호:179).
```

[1084]

[1085] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 178의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1086] *II. H. 19 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)*

[1087] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1088] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1089] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1090] (a) 서열 번호: 295의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1091] (b) 서열 번호: 176의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1092] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1093] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:181),
```

[1094]

[1095] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtagcgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcacctgctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctgggtcaaag
gtttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcacctggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcggggccggcggttgctgcccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctgg
aagacctggggtggccgattgggtgctgtgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccggggcggaacatgca
cgcgcatgcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccagacacgggtgccag
cgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccgggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:180).
```

[1096]

[1097] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 179의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1098] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 181의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 175의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1099] *II.H.20 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[1100] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 폴리펩타이드의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1101] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결되는 사랑체가 제공된다.

[1102] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1103] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:296),
```

[1104]

[1105] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:183),

[1106]

[1107] 및

[1108] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1109] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCFGLPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
GVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:185),

[1110]

[1111] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttccccccaaaaccaaggacacccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgaggaggagcagtagcgcagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcacctgctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaagccctccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgccccatc
ccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcacctggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtcttgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgcccgtctgcacacggtccgcgcgtcgtggaagacctgg
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgc
atcggcgcgtgcccagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagccccgacacggtgccagcgccctgct
gcgtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgtccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactg
cata (서열 번호:184).

[1112]

[1113] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPVCLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:182),

[1114]

[1115] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccatccgtgttcctgtttcctccaaagccgaaggacacctgatgatctc
aagaactccggaagtgaattgctgctgctggacgtgtcacatgaggatc
cagagggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc
aagaccaaaccgccgaagaacagtagcgaggacacctaccgctggtgag
cgtccttactgtgtccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt
gtaaggtgtccaacaagggcctccccgctcccatcgaaaagaccatctca
aaggcaagggggcaaccaagggaacctcaagtgtacacctgcctccgtg
```

[1116]

```
caggaaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacttgtctcgtgaagg
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtc aaatggccagccc
gagaataactacaaaactacccccacccgtgctgaaatctgatgggtcctt
cttcctttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca
atgtctttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (서열 번호:186).
```

[1117]

[1118] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 185의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1119] *II.H.21 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)*

[1120] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(S345C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드의 C349와 제2 폴리펩타이드의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1121] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1122] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1123] (a) 서열 번호: 296의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1124] (b) 서열 번호: 183의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1125] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1126] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
```

[1127]

```
QKSLSLSPGARDGDHCP LGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:188),
```

[1128]

- [1129] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ```

ccgtcagttcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtagcgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcacctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcctt
cttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtcttgcacaaccactacacg
cagaagagcctctcctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggccccggcggttgcgtgcgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtgg
aagacctggggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcggaacatgca
cgcgcatgacgaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgacacgggtgccag
cgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattcaaaag
accgacaccgggggtgctgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga
ctgccactgcata (서열 번호:187).

```
- [1130]
- [1131] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 186의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [1132] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 188의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 182의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [1133] *II.H.22 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)*
- [1134] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 단량체의 C287와 제2 단량체의 C306 사이에 연결되도록 한다.
- [1135] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.
- [1136] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,
- [1137] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- ```

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYHT
QKSLSLSPG (서열 번호:297),

```
- [1138]

- [1139] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (하나의 각각의 이중이량체):
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (서열 번호:192),
- [1140]
- [1141] 및
- [1142] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하
는 사랑체가 제공된다.
- [1143] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
- [1144]
- IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:194),
- [1145]
- [1146] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ccgtcagtccttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccgagccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcgacgacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaagccctccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatccccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttcctctatagcgacctcacctggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc
tcgggccccggggttgctgcccgtctgcacacggtccgcgctcgtggaa
gacgtgggtggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga
catgtgcatcggcgcgtgcccagccagttccgggcggaacatgcacg
cgcatgatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgacacggtgccagcg
ccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac
cgacaccgggggtgctgctccagacctatgatgacttgtagccaaagact
gccactgcata (서열 번호:193).
- [1147]

[1148] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSMHEALHNYHT
QKSLSLSPGK (서열 번호:191),

[1149]

[1150] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttcccccaaaaccaaggacacctca
tgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccac
gaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca

[1151]

taattgcaagacaaagccgcggaggagcagtagcggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc
ccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg
gctccttcttctctatagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:195).

[1152]

[1153] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 194의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1154] *II.H.23 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)*

[1155] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이종이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C287과 제2 폴리펩타이드 쇠의 C306 사이에 연결되도록 한다.

[1156] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 이종이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이종이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1157] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,

[1158] (a) 서열 번호: 297의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) 도메인(하나의 각각의 이종이량체),

[1159] (b) 서열 번호: 192의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) 도메인(하나의 각각의 이종이량체), 및

[1160] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1161] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCP L GPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:197),

[1162]

[1163] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacctca
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcgcagcacgtacctg
tggtcagcgtctgcacctcctgcaccaggactggtgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgacctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagacc
actgtccgctcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgcgcg
tcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtgccacgggaggt
gcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggggcgcaa
acatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgcacg
gtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcat
tcaaagaccgcacaccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgtag
ccaaagactgccactgcata (서열 번호:196).

[1164]

[1165] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 191의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 195의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1166] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 197의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄 및 서열 번호: 191의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1167] *II.H.24 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)*

[1168] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클랩 돌연변이는, 제1 폴리펩타이드쇄의 C287과 제2 폴리펩타이드쇄의 C306의 사이에 및 제1 폴리펩타이드쇄의 C349와 제2 폴리펩타이드쇄의 C349 사이에 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가 쇠간 이황화 결합을 통해 연결되도록 한다.

[1169] 특징의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결되는 사랑체가 제공된다.

- [1170] 보다 특히, 구체적인 구현예에서,
- [1171] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVVLKSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
 QKSLSLSPG (서열 번호:298),
- [1172]
- [1173] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
 QKSLSLSPG (서열 번호:199),
- [1174]
- [1175] 및
- [1176] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [1177] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
 KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVHLDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYDTTPPVLDSDGSFFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
 QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
 IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKTD
 GVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:201),
- [1178]

[1179] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacctca
tgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcgagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcacctgc
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc
tcgggccccggcgttgcctgctgcacacggtccgcgctcgtcggaa
gacctggggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgc
catgtgcatcgccgcgtgcccagccagttccgggcggcaaacatgcacg
cgcatgaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcg
ccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac
cgacaccggggtgctcgtccagacctatgatgacttgttagccaaagact
gccactgcata (서열 번호:200).
```

[1180]

[1181] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

```
PSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTV LHDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
```

[1182]

```
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTPPV LKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열 번호:198),
```

[1183]

[1184] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacctca
tgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtagcgagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgc
ccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg
gctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa (서열 번호:202)
```

[1185]

[1186] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 201의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 198의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1187]

II.H.25 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)

- [1188] 본 개시사항에서 명칭 "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 단량체, 및 (ii) Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는 제1 및 제2 폴리펩타이드쇄가쇄간 이황화결합을 통해 제1 폴리펩타이드쇄의 C287과 제2 폴리펩타이드쇄의 C306의 사이에 및 제1 폴리펩타이드쇄의 C349와 제2 폴리펩타이드쇄의 C349 사이에 연결되도록 한다.
- [1189] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는쇄간 이황화결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.
- [1190] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, (a) 서열 번호: 298의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [1191] (b) 서열 번호: 199의 서열을 포함하는 2개의 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및
- [1192] (c) (서열 번호: 52)의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함하는 사랑체가 제공된다.
- [1193] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- PSVFLFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:204),
- [1194]
- [1195] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacacccctca
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtcacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgc
ccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gtccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagacc
actgtccgctcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgcgcg
tcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgtgtcgccacgggaggt
gcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccgagccagttccggggcgga
aatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccccgacacg
gtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcat
tcaaaagaccgacacccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgtag
ccaaagactgccactgcata (서열 번호:203).
- [1196]
- [1197]
- [1198] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열 번호: 198의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호:

202의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1199] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 204의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 198의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1200] *II.H.26 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)*

[1201] 본 개시사항에서 명칭 "GG- Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1202] 특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다..

[1203] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1204] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:299),

[1205]

[1206] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:206),

[1207]

[1208] 및

[1209] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1210] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:208),

[1211]

[1212] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gggtggcccgctcagttcttctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
gggtgcataatgccaagacaaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccacga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgctgctggact
ccgacggtctcttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcggggcccggttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggtggtggcgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcgcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccacacgggtg
ccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctcattca
aaagaccgacaccgggtgtcgtctccagacctatgatgacttgtagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:207).
```

[1213]

[1214] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열(1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MEWSWVFLFFLSVTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPRCCRLHTVRAS
LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:243),
```

[1215]

[1216] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtgt
ccactccgggtggcccgctcagttcttcttcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaaagccgctggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgctgtggtcaaagcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcggggccggcggttgcctgctgcacacggctccgcgcgtcg
ctggaagacctgggtgggctgattgggtgctgctgccacgggaggtgca
agtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggggcgcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgacacggtg
ccagcgcctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgctattca
aaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgtagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:244).

[1217]

[1218] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[1219]

QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNH
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:205),

[1220]

[1221] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggtggcccgctcagttcttcttcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaaagccgctggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgctgtggtcaaagcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctgaagt
ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:209).

[1222]

[1223] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 아미노산 서열(1회 밑줄 친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTGTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:245),

[1224]

[1225]

이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtgt
ccactccgggtggcccgctcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
gggtgcataatgccaagacaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacc

[1226]

tgccctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호:246).

[1227]

[1228]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 208의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1229]

II.H.27 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)

[1230]

본 개시사항에서 명칭 "GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+ 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1231]

특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리 펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1232]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1233]

(a) 서열 번호: 299의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1234]

(b) 서열 번호: 206의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1235]

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

[1236]

바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV
QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI
QKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:211),

[1237]

[1238] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggtggcccgctcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccggcggtgctgccgtctgcacacggctc
cgcgctcgtcgtggaagacctgggtggcgattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagaccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgact
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:210).
```

[1239]

[1240] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MEWSWVFLFFLSVTGTVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPRCCRLHTV
RASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP
DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:247),
```

[1241]

[1242] 이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggaatggagctgggtctttctcttcttctctgtcagtaacgactgggtgt
ccactccgggtggcccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggaca
```

[1243]

ccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctccagcccccacga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggtcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtcttga
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccgggcggttgetgccgtctgcacacggtc
cgcgctgcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccagccagttccggg
cggcaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatggt
gtcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgact
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:248).

[1244]

[1245]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 209의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1246]

VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 246의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1247]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 211의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 205의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1248]

II.H.28 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)

[1249]

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

[1250]

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

[1251]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1252]

(a) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (하나의 각각의 이중이량체):

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:300),

[1253]

[1254] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)쇄(하나의 각각의 이중이량체):

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNH
YTQKSLSLSPG (서열 번호:213),

[1255]

[1256] 및

[1257] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1258] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNH
YTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:215),

[1259]

[1260] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggtagggcgtagctcttctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtaggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtagcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgctggtagcaaggtcttctatccagcgacatcgccgtggagtgaggag
caatgggcagccggagacaactacgacaccacgcctcccgtagctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tgtagcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcggggccggcggttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagaccagttccgggcggcaaca
tgacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtg
ccagcgccctgtgctgcccgcagctacaatcccatggtagctcattca
aaagaccgacacccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:214).

[1261]

[1262] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTGTVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCLHTVRAS
LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:249),

이는 하기 핵산 서열 (밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg
ccactccgggtggcccgctcagtccttcttcttcccccaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga

gggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtagacaacagcacgt
accgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgctgtggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact
ccgacggctccttcttcttctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggtcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggtggtggtggtgctgctgccacgggaggtgca
agtgacctatgtgcatcggcgctgcccagaccagttccgggaggcaaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgctgaagcccgacacgggtg
ccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatgggtgctcattca
aaagaccgacaccgggtgctgctccagacctatgatgacttgtagcca
aagactgccactgcata (서열 번호:250).

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (서열 번호:212),

[1269] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
gggtggcccgctcagttcttctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatgccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
```

[1270] ccgacggctccttcttctctatagcaagctcacctggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:216).

[1271]

[1272] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MEWSWVFLFFLSVTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLT
CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:251),
```

[1273]

[1274] 이는 하기 핵산 서열(밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggaatggagctgggtctttctcttcttctcctgtcagtaacgactgggtg
ccactccgggtggcccgctcagttcttcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatgccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttctctatagcaagctcacctggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (서열 번호:252).
```

[1275]

[1276] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 215의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1277] *II.H.29 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)*

[1278] 본 개시사항에서 명칭 "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

- [1279] 특정의 구현예에서, 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사량체가 제공된다.
- [1280] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사량체는:
- [1281] (a) 서열 번호: 300의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),
- [1282] (b) 서열 번호: 213의 서열을 포함하는 2개의 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및
- [1283] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드(하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [1284] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQGNVSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGARDGDHCPGGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV
QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI
QKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:218),
- [1285]
- [1286] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:
- ggtggcccgctcagtccttctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccgaccctcgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgctgtggtcaaaggtctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
- [1287]
- caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgtcgggcccggcggttgcgtgccgtctgcacacggtc
cgcgctgcgtggaagacctgggtggccgattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgact
tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:217).
- [1288]
- [1289] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MEWSWVFLFFLSVTGTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
 WQQGNVSCFVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPGPGRCRLHTV
 RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP
 DTVFAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:253),

[1290]

[1291] 이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggaatggagctgggtctttctcttcttctctgtcagtaacgactgggtgt
ccactccgggtggcccgtcagtccttcttcttcccccaaaacccaaggaca
 ccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtg
 agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
 ggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaacagcacgt
 accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggc
 aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
 gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
 ccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
 tgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
 caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccggtgctggact
 ccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
 tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca

[1292]

caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
 gagaccactgtccgctcgggcccggtgtgctgccgtctgcacacggtc
 cgcgctcgctggaagacctgggtggcgattgggtgctgtcgccacg
 ggaggtgcaagtgacatgtgcatcgcgctgcccagccagttccggg
 cggcaaacatgcacgcgagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
 gacacgggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggt
 gctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgact
 tgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:254).

[1293]

[1294] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 218의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1295] VH21 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 251의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 252의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1296] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 218의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 212의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1297] *II.H.30 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)*

[1298] 본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1299] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1300] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1301] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (서열 번호:301),

[1302]

[1303] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (서열 번호:220),

[1304]

[1305] 및

[1306] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1307] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG
GDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
TGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:222),

[1308]

[1309] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagtccttcctctccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccagggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggcccggttgcgtgccgtctgcacacgggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggcccgaattgggtgctgtcgccacggga

[1310]

gggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagagccagttccgggcg
 caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgc
 acggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgct
 cattcaaaagaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
 tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:221).

[1311]

[1312]

VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDK
 SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGPGRCCRLHTVR
 ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
 TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:255),

[1313]

[1314]

이는 하기 핵산 서열(밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttccccccaaaacca
 aggacaccctcatgatctcccggaaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
 gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
 cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtaaca
 gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggctg
 aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
 catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
 tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc
 ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
 ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
 tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
 agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggg
 tctgcacaaccactacagcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
 accactgtccgctcgggcccggcggttgctgccgtctgcacacggtccgc
 gcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacggga
 ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccagagccagttccgggcg
 caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgc
 acggtgccagcgccctgctgctgcccgcagctacaatcccatggtgct

[1315]

cattcaaaagaccgacaccgggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
 tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:256).

[1316]

[1317]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY
 TQKSLSLSPGK (서열 번호:219),

[1318]

[1319]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
ggcccgctcagtccttctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgaaggagatgaccaagaaccagggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagagaacaactacaagaccacgcctcccgctgc
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgagggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa
(서열 번호:223).
```

[1320]

[1321]

VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV
DVSHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:257),
```

[1322]

[1323]

이는 하기 핵산 서열(밀줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

```
atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagtccttctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgaaggagatgaccaagaaccagggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagagaacaactacaagaccacgcctcccgctgc
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgagggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa
(서열 번호:258).
```

[1324]

[1325]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 222의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체가 제공된다.

[1326]

II.H.31 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)

[1327]

본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다.

[1328]

특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각

의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드쇄는쇄간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1329] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1330] (a) 서열 번호: 301의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1331] (b) 서열 번호: 220의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-) (하나의 각각의 이중이량체), 및

[1332] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1333] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGARDGDHCPGLGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVPASYNPMVLIQ
KTDGTGVSLSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:225),

[1334]

[1335] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgagcccgctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggctcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggg
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgogc
gogacggagaccactgtccgctcgggccccggcggttgcgtgccgtctgcac
acgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagccccgacacgggtgccagcgccctgctgcgtgccccccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgactgttagccaaagactgccactgcata (서열 번호:224).

[1336]

[1337] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRLGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHQKSLSLSPGARDGDHCPGLPGRCRLH
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL
KPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:259),

[1338]

[1339]

이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgagggcgccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtagctcttctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagctcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggtactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggg
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgcgtgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgct
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccggcgggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:260).

[1340]

[1341]

바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 219의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 223의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1342]

VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 258의 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[1343]

위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 225의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 219의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1344]

II.H.32 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C)

[1345]

본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(Nde13) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드의 C349와 제2 폴리펩타이드의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1346]

특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):Dh3CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1347]

보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

- [1348] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (서열 번호:302),
- [1349]
- [1350] (b) 하기 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체):
- GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (서열 번호:227),
- [1351]
- [1352] 및
- [1353] (c) 서열 번호: 55의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(Nde13) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.
- [1354] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하고:
- GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPSPREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPVLDSGSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG GDHCP LGPGRCCRLHTVRASLED LGWADWVLSPREVQVTM
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
TGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:229),
- [1355]

[1356] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```
atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagctcttctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgacccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccagcctcccgtgc
tggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggccccggcggtgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgctgccacggga
gggtcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccgagccagttccgggcg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgc
acggtgccagcgcctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct
cattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:228).
```

[1357]

[1358] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

```
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPGPGRCCRLHTRV
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDITGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:261),
```

[1359]

[1360] 이는 하기 핵산 서열(밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagagggtgcgcgctgtggcccgtcagctcttctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggagggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgctg
tggtactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcagggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggccccggcggtgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggtcggccgattgggtgctgctgccacggga
ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgctgcccgagccagttccgggcg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac
acggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccattggtgct
cattcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (서열 번호:262).

[1361]

[1362] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

[1363]

PENNYKTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (서열 번호:226),

[1364]

[1365] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagctcttctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggagggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacacctgcccccatgccgaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgctg
tgaagtccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcagggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(서열 번호:230).

[1366]

[1367] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열 (1회 밑줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLKSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:263),

[1368]

[1369] 이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:

atggacatgaggggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgctcagtccttcttccccccaaaaccca
aggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgctggtggtg
gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg

[1370]

tgtacacctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcttggtcaaaggtttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagcggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgc
tgaagtccgacggtccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(서열 번호:264).

[1371]

[1372] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 229의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사랑체가 제공된다.

[1373] *II.H.33 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)*

[1374] 본 개시사항에서 명칭 "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)"는 (i) 이의 N-말단이 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인의 C-말단에 직접 연결된, GDF15(N3D) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇠, 및 (ii) Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 이중이량체를 말한다. 시스테인 클램프 돌연변이는, 제1 및 제2 폴리펩타이드 쇠가 쇠간 이황화 결합을 통해 제1 폴리펩타이드 쇠의 C349와 제2 폴리펩타이드 쇠의 C354 사이에 연결되도록 한다.

[1375] 특정의 구현예에서, 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C) 이중이량체의 이량체를 포함하고, 여기서 각각의 이중이량체의 2개의 제1 폴리펩타이드 쇠는 쇠간 이황화 결합을 통해 이들의 각각의 GDF15 영역 사이에 연결된 사랑체가 제공된다.

[1376] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 사랑체는:

[1377] (a) 서열 번호: 302의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(+)(S354C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체),

[1378] (b) 서열 번호: 227의 서열을 포함하는 2개의 Dh3CpmFc(-)(Y349C) 도메인(하나의 각각의 이중이량체), 및

[1379] (c) 서열 번호: 52의 서열을 포함하는 2개의 GDF15(N3D) 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이중이량체)를 포함한다.

[1380] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇠는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPVLDSGDSFFLYSLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY

[1381]

TQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQ
KTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:232),

[1382]

[1383]

이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

ggcccgctcagtccttctcttccccccaaaaccca
aggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggccccggcggttgcgtgccgtctgcac
acggctccgcgctcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctg
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccagaccagt
tccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccacacgggtgccagcgcctgctgcgtgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:231).

[1384]

[1385]

VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제1 폴리펩타이드 쇄는 하기 아미노산 서열 (1회 밀줄친 신호 서열)을 포함하고:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCRLH
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL
KPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:265),

[1386]

- [1387] 이는 하기 핵산 서열 (밑줄친 신호 서열)에 의해 암호화된다:
- atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagagggtgcgcgctgtggcccgctcagtccttctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggagggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
ggagagcaatgggcagcgggagaacaactacgacaccacgcctcccgctgc
tggaactccgacggctccttcttctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccggcggttgcctgctgcac
acggtccgcgcgtcgtggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgccgagccagt
tccgggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacgggtgccagcgcctgctgcgtgcccgcagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccgggtgtcgtccagacctatg
atgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:266).
- [1388]
- [1389] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 230의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [1390] VK1 신호 서열을 사용하는 구현예에서, 바람직한 구현예에서, 제2 폴리펩타이드 쇠는 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하고, 이는 서열 번호: 264의 핵산 서열에 의해 암호화된다.
- [1391] 위에서 논의된 바와 같이, 서열 번호: 232의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠 및 서열 번호: 226의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 사량체가 제공된다.
- [1392] *II.H.34 DhMonoFc(N297G)-GDF15*
- [1393] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-GDF15"는 이의 N-말단이 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 직접 연결된, GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.
- [1394] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이에 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.
- [1395] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:
- [1396] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체):
- APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:233);
- [1397]
- [1398] 및
- [1399] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 이종이량체)를 포함한다.

[1400] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTIISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPVLDSGDSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDGTGVSQTYDDLLAKDCHCI (서열 번호:235),

[1401]

[1402] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccc
caaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggcagcggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagc
agtacggcagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgaaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgaggagcaatggcgagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc

[1403]

cggtgctgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggccccggggttgetgc
cgtctgcacacggtccgcgctcgttggaagacctgggctgggcccattg
gggtgctgctgccacgggaggtgcaagtgacctatgtcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgcacaggtgccagcgcctgctgcgtgccgcag
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgtcc
agacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata (서열 번호:234).

[1404]

[1405] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 235의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독 이량체가 제공된다.

[1406] *II.H.35 DhMonoFc(N297G)-(G₄S)₄-GDF15*

[1407] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-(G₄S)₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhMonoFc(N297G) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[1408] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[1409] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[1410] (a) 하기 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체):

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEH
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호:236);

```

[1411]

[1412] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[1413] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 각각 연결하는 서열 번호: 18의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[1414] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

```

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEH

```

[1415]

```

ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSARNGDHCHPLGPGR
CRLHTVRSASLEDLGWADWVLSPREVQVTCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLSQTYDDLAKDCHCI
(서열 번호:238),

```

[1416]

[1417] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

```

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagc
agtaggcagcagcgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcg
cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggaggtggatccggaggcgggtggaagcggaggtggatct
ggaggcgggtggaagcgcgcgaacggagaccactgtccgctcgggcccg
gcgttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctgggt
gggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatc
ggcgctgcccagccagttccggggcgcaaacatgcacgcgcagatcaa
gacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctgcg
tgcccgccagctacaatcccatgggtgctcattcaaaagaccgacaccggg
gtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgcata
(서열 번호:237).

```

[1418]

[1419] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 238의 서열을 가진 2개의 단량체를 포함하는 단독 이량체가 제공된다.

[1420] *II.H.36 DhMonoFc(N297G)-G₄-GDF15*

[1421] 본 개시사항에서 명칭 "DhMonoFc(N297G)-G₄-GDF15"는 GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합을 통해 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 링커를 통해 DhMonoFc(N297G) 도메인에 연결된 GDF15 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 말한다.

[1422] 특정의 구현예에서, 이들의 각각의 GDF15 폴리펩타이드 사이의 쇠간 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 이러한 융합 단백질을 포함하는 단독이량체가 제공된다.

[1423] 보다 특히, 구체적인 구현예에서, 단독이량체는:

[1424] (a) 서열 번호: 236의 서열을 포함하는 2개의 DhMonoFc(N297G) 도메인(하나의 각각의 단량체);

[1425] (b) 서열 번호: 12의 서열을 포함하는 2개의 GDF15 폴리펩타이드 (하나의 각각의 단량체); 및

[1426] (c) GDF15 폴리펩타이드의 N-말단을 DhMonoFc(N297G) 도메인의 C-말단에 펩타이드 결합에 의해 각각 연결하는 서열 번호: 58의 서열을 포함하는 2개의 폴리펩타이드 링커(하나의 각각의 단량체)를 포함한다.

[1427] 바람직한 구현예에서, 융합 단백질은 하기 아미노산 서열(두줄로 밀줄친 링커)을 포함하고:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARNGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPVAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDGTGVSQTYYDDLLAKDCHCI (서열 번호:240),

[1428]

[1429] 이는 하기 핵산 서열에 의해 암호화된다:

gcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgaggagcaatgggcagccggagacaactacgacaccacgc
ctcccgctgctggactcgcagcgtccttcttctctatagcgacctacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctc
cgggtggaggtggtggagcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccc
gggcgttgctgccgtctgcacacgggtccgcgcgtcgtggaagacctggg

[1430]

ctgggcccattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgca
tcggcgcgtgcccagaccagttccggcggaacatgcacgcgcagatc
aagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacgggtgccagcgcctgctg
cgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccg
gggtgtcgctccagacctatgatgacttgtagccaaagactgccactgc
ata (서열 번호:239).

[1431]

[1432] 위에서 논의된 바와 같이, 구체적인 구현예에서, 서열 번호: 240의 서열을 갖는 2개의 단량체를 포함하는 단독 이량체가 제공된다.

[1433] III. GDF15 폴리펩타이드, 및 이의 돌연변이체 형태를 포함하는, GDF15를 포함하는 작제물

[1434] 본원에 개제된 바와 같이, GDF15 폴리펩타이드(인간 GDF15의 완전한 길이 및 성숙한 형태 포함) 및 본 개시사항에 기술된 GDF15를 포함하는 작제물을 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 가공하고/하거나 생성하여 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체를 형성할 수 있다. 다양한 실시예에서, 서열 번호: 4, 8 또는 12의 전체 또는 일부를 포함할 수 있는, 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체 형태를 암호화하는 핵산 서열은 게놈성 DNA, 또는 cDNA로부터 적절한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 분리하고/하거나 증폭시킬 수 있다. 프라이머는 표준 (RT)-PCR 증폭 기술에 따라 본원에 제공된 핵산 아미노산 서열을 기반으로 설계할 수 있다. 증폭된 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드 핵산은 이후에 적합한 벡터내로 클로닝하고 DNA 서열 분석으로 특성화할 수 있다.

[1435] 본원에 제공된 GDF15 폴리펩타이드 및 작제물의 돌연변이체 형태의 모두 또는 일부를 분리하거나 증폭시키는데 있어서 프로브(probe)로서 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드는 표준 합성 기술, 예를 들면, 자동화된 DNA 합성 장치를 사용하여 설계하고 생성할 수 있거나 DNA의 보다 긴 서열로부터 분리할 수 있다.

[1436] III.A. GDF15 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 서열

[1437] *생체내에서*, GDF15는 신호 서열, 프로도메인 및 활성 도메인을 포함하는 연속 아미노산 서열로서 발현된다.

[1438] 완전한 길이의 인간 GDF15의 308개 아미노산 서열은:

[1439] MPGQELRTVNGSQMLLVLLVLSWLPHGGLSLAEASRASFPGPSELHSED
SRFRELKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTDLVPAPAVRILTPEVRLGSGGH
LHLRISRRAALPEGLPEASRLHRLFRLSPTASRSWDVTRPLRRQLSLARP
QAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSSARPQLELHLRPQAARGRRRARARNG

DHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDL
LAKDCHCI (서열 번호:4)

[1441] 이고,

[1442] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

atgccccgggcaagaactcaggacggtgaatggctctcagatgctcctggt
gttgctggtgctctcgtggctgccgcagtgggggcgccctgtctctggccg
aggcgagccgcgcaagtttcccgggaccctcagagttgcactccgaagac
tccagattccgagagttgcggaacgctacgaggacctgctaaccaggct
gcgggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgacctcgtcccgccc
ctgcagtcgccgatactcacgccagaagtgcggctgggatccggcgccac
ctgcacctgcgtatctctcgtggcgcccttcccaggggctccccgaggc
ctccccgccttcaccgggctctgttccggctgtccccgacggcgtaaggt
cgtgggacgtgacacgacctgcggcgctcagctcagccttgcaagacc
caggcgccccgcgtgcacctgcgactgtcgccgcccgcgtgcagtcgga
ccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccagctggagttgcact
tgcgggccgcaagccgccagggggcgccgcagagcgctgcgcgcaacggg
gaccactgtccgctcgggccccggcggttgctgccgtctgcacacggtccg
cgcgctcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgctgtcgccacggg
aggtgcaagtgcacatgtgcatcggcgctgcccgagccagttccgggcg
gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccga
cacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgc
tcattcaaaagaccgacaccggggtgcgtccagacctatgatgacttg
ttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:3).

[1443]

[1444] 완전한 길이의 쥐 GDF15의 303개 아미노산 서열은:

MAPPALQAQPPGGSQLRFLFLFLFLFLFLFLFLFLFLSWPSQGDALAMPEQRPSGPES
QLNADELGRFRQDLLSRHLHANQSREDSNSEPSPDPAVRILSPEVRLGSHG
QLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLTPTARPWDITRPLKRALSRLGP
RAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRRLRVAAGRGRSAHAHPRDSCPL
GPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMCVGECPHLYRSANTHA
QIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVLHRTDSGVSLQTYDDLVARGC
HCA (서열 번호:6)

[1445]

[1446] 이고,

[1447] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

[1448]

atgccccgcgccgcgtccaggccagcctccaggcggtcttcaactgag
gttcctgctgttcctgctgctgttgctgctgctgctgctcatggccatcgc
agggggagccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctgagtc
caactcaacgccgacgagctacggggtcgcttccaggacctgctgagccg
gctgcatgccaaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagtctctg
accagctgtccggatactcagtcagaggtgagattgggggtcccacggc
cagctgctactcccgctcaaccgggctcgctgagtcagggtctccccga
agcctaccgctgcaccgagcgtgctcctgctgacgccgacggcccgcc
cctgggacatcactaggccctgaagcgtgcgctcagcctccggggaccc
cgtgctcccgcatcattacgcctgcgcctgacgccgcctccggacctggctat
gctgccctctggcgccacgcagctggaactgcgcttacgggtagccgcg
gcagggggcgccgaagcgcatgcgacccaagagactcgtgcccactg
gggtccggggcgctgctgtcacttgagactgtgcaggaactcttgaaga
cttgggctggagcgactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctgagca
tgtgctggggcgagtgctccccacctgtatcgctccgcgaacacgcagcg
cagatcaaagcacgcctgcatggcctgcagcctgacaagggtgcctgcccc
gtgctgtgtccccctccagctacaccccggtgggttcttatgcacaggacag
acagtggtgtgtcactgcagacttatgatgacctgggtggccggggctgc
cactgcgcttga (서열 번호:5).

[1449]

[1450] 29개 잔기 신호 서열의 절단 후의 인간 GDF15의 아미노산 서열은:

LSLAEASRASFPGPSELHSEDSRFRELRKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTD
LVPAPAVRILTPEVRLGSGGHLHLRISRRAALPEGLPEASRLHRLFRLSP
TASRSWDVTRPLRRQLSLARPQAPALHLRLSPPPSQDQLLAESSARPQ
LELHLRPQAARGRRRARARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWV
LSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASY
NPMVLIQKTDGTGVSLQTYDDLAKDCHCI (서열 번호:8)

[1451]

[1452] 이고,

[1453] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

ctgtctctgtggccgagggcgagccgcgaagtttcccgggaccctcagagtt
gcactccgaagactccagattccgagagttgcggaacgctacgaggacc
tgctaaccaggtcgggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgac
ctcgtcccggccccctgcagtcgggatactcacgccagaagtgcggctggg
atccggcgccacactgcacctgcgtatctctcggggccgcccctcccgagg
ggctccccgaggcctccgccttcaccgggctctgttcgggctgtcccg
acggcgtcaaggtcgtgggacgtgacacgaccgctgcggcgtcagctcag
ccttgcaagaccccaggcgcccgctgcacctgcgactgtcgccgcgcg
cgtcgcagtcggaccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccag
ctggagttgcacttgcgccgcaagccgccagggggcgccgcagagcgcg

[1454]

tgcgcgcaacggggaccactgtccgctcggggcccgggcgttgcgcgtc
tgacacgggtccgcgctcgtggaagacctgggctgggcccattgggtg
ctgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgctgcccag
ccagttccggcgccaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcacc
gcctgaagcccgacacgggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcagctac
aatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacccgggtgtcgtccagac
ctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:7)

[1455]

[1456] 32개 잔기 신호 서열의 절단 후 쥐 GDF 15의 아미노산 서열은:

SQGDALAMPEQRPSGPESQLNADELGRFQDLLSRLHANQSREDSNSEPS
PDP AVRILSPEVRLGSHGQLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRAALLLTPTA
RPWDITRPLKRALSLRGPRAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRRLVA
AGRGRRSAHAHPRDSCPLGPGRCHLETVQATLEDLGWSDWVLSRQLQL
SMCVGECPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVL MHR
TDSGVSLQTYDDLVAR GCHCA (서열 번호:10)

[1457]

[1458] 이고,

[1459] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

tgcgagggggacgccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctga
gtcccaactcaacgcgacgagctacggggtcgttccaggacctgctga
gccggctgcatgccaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagt
cctgacccagctgtccggatactcagtcagaggtgagattgggggtcca
cggccagctgctactccgcgtcaaccgggcgtcgtgagtcagggctcc
ccgaagcctaccgcgtgcaccgagcgctgctcctgctgacgccgacggcc
cgccccctgggacatcactagccccctgaagcgtgcgctcagcctccgggg
accccgctgctcccgattacgcctgcgcctgacgccgcctccggacctgg
ctatgctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgcttacgggtagcc
gccggcagggggcgccgaagcgcgcatgcgcaccaagagactcgtgccc
actgggtccggggcgctgctgtcacttggagactgtgcaggcaactcttg
aagacttgggctggagcactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctg
agcatgtgcgtgggcgagtggtccccacctgtatcgtccgcgaacacgca
tgcgcatgataaaagcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggtgcctg
ccccgtgctgtgtccccctccagctacacccgggtggttcttatgcacagg
acagacagtggtgtgtcactgcagacttatgatgacctgggtggccccgggg
ctgccactgcgcttga (서열 번호:9)

[1460]

[1461] GDF15의 생물학적으로 활성인 형태는 2개의 성숙한 GDF15 단량체를 포함하는 단독이량체를 포함하고, 이의 각각은 서열 번호: 12를 포함한다. 단독이량체화되어 천연의 성숙한 인간 GDF15 이량체를 형성하는 단량체는 하기 핵산 서열에 의해 암호화되고:

```
gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggccccggcggttgetgccgtct
gcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattgggtgc
tgtcgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcccgagc
cagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccg
cctgaagccccgacacgggtgccagcgccctgctgctgccccccagctaca
atcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtccagacc
tatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (서열 번호:11)
```

[1462]

[1463] 하기 아미노산 서열을 포함한다:

```
ARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVS LQT
YDDL LAKDCHCI (서열 번호:12).
```

[1464]

[1465] 따라서, "천연의 성숙한 인간 GDF15 이량체"는 서열 번호: 12를 포함하는 2개의 공유적으로 연합된 단량체를 포함한다.

[1466] 각각의 단량체내에 9개의 시스테인을 포함함으로써 1개의 쇠간 이황화 결합 및 4개의 쇠내 이황화 결합(괄호안에 임의의 N-말단 메티오닌과 함께 나타냄)을 형성하는 단독이량체를 포함하는, 인간 GDF15의 재조합체 활성 형태의 아미노산 서열은:

```
(M) ARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTD TGVS
LQTYDDL LAKDCHCI (서열 번호:189)
```

[1467]

[1468] 이고,

[1469] 하기 DNA 서열(괄호안에 임의의 N-말단 메티오닌과 함께 나타냄)에 의해 암호화된다:

```
(atg) gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggccccggcggttgetgc
cgtctgcacacgggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcccattg
gggtgctgctgccacgggaggtgcaagtgacctgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccggggcggaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagccccgacacgggtgccagcgccctgctgctgccccgcag
ctacaatcccattggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgctcgtcc
agacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatataa
(서열 번호:190).
```

[1470]

[1471] 각각의 단량체내에 9개의 시스테인을 포함함으로써 1개의 쇠간 이황화 결합 및 4개의 쇠내 이황화 결합을 형성하는 단독이량체를 포함하는, 인간 GDF15의 재조합체 활성형의 아미노산 서열은:

```
(M) SAHAHPRDSCPLGPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMC
VGECPLYRSANTHAQIKARLHGLQPKVPAPCCVPSSYTPVVL MHR TDS
GVSLQTYDDL VARGCHCA (서열 번호:14).
```

[1472]

[1473] 이고,

[1474] 하기 DNA 서열에 의해 암호화된다:

```
(atg) agcgcgcgatgcgcacccaagagactcgtgccactgggtccgggg
cgctgctgtcacctggagactgtgcaggcaactcttgaagacttgggctg
gagcgactgggtgttgtccccgcgccagctgcagctgagcatgtgcgtgg
gcgagtgtccccacactgtatcgctccgcgaacacgcgatgcgcagatcaaa
gcacgcctgcatggcctgcagcctgacaagggtgcctgccccgtgctgtgt
ccctccagctacaccccggtggtttcttatgcacaggacagacagtgggtg
tgtcactgcagacttatgatgacctgggtggcccggggtgccactgcgct
tga (서열 번호:13).
```

[1475]

[1476] 본원에 기술된 것으로서, 용어 "GDF15 폴리펩타이드"는 인간 아미노산 서열 서열 번호: 4, 8 및 12를 포함하는 GDF 폴리펩타이드를 말한다. 그러나, 용어 "GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드"는 천연적으로 발생하는 GDF 폴리펩타이드 서열, 예를 들면, 서열 번호: 4, 8 및 12의 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함함으로써 당해 서열이 서열 번호: 4, 8 및 12와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. GDF15 폴리펩타이드는 하나 이상의 아미노산 치환, 보존적 또는 비-보존적으로 및 천연적으로 또는 비-천연적으로 발생하는 아미노산을, GDF15 폴리펩타이드의 특수한 위치에 도입하거나, 특수 잔기 또는 잔기의 길이(stretch)를 제거함으로써 생성시킬 수 있다.

[1477]

"보존적 아미노산 치환"은 천연의 아미노산 잔기(즉, 야생형 GDF15 폴리펩타이드 서열의 제공된 위치에서 발견된 잔기)의 비-천연 잔기(즉, 야생형 GDF15 폴리펩타이드 서열의 제공된 위치에서 발견되지 않는 잔기)로의 치환을 포함함으로써 당해 위치에서 아미노산 잔기의 극성 또는 전하에 대한 영향이 거의 존재하지 않거나 존재하지 않도록 한다. 보존적 아미노산 치환은 또한 생물학적 시스템에서 합성에 의해서라기 보다는 화학적 펩타이드 합성에 의해 전형적으로 도입된 비-천연적으로 발생하는 아미노산 잔기(본원에 정의된 바와 같음)를 포함한다. 이는 펩티도미메틱(peptidomimetic), 및 아미노산 잔기의 다른 역전된 또는 역위된 형태를 포함한다.

[1478]

천연적으로 발생하는 잔기는 일반적인 측쇄 특성을 기준으로 다음 강들로 나눌 수 있다:

[1479]

(1) 소수성: 노르루이신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[1480]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr;

[1481]

(3) 산성: Asp, Glu;

[1482]

(4) 염기성: Asn, Gln, His, Lys, Arg;

[1483]

(5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및

[1484]

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[1485]

아미노산의 추가의 그룹은 또한 문헌(참고: 예를 들면, Creighton (1984) PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Company)에 기술된 원리를 사용하여 제형화할 수 있다. 일부 예에서, 이는 2개 이상의 이러한 특징(예를 들면, Thr 잔기와 같은 "작은 극성" 잔기를 지닌 치환은 적절한 내용에서 고도의 보존적 치환을 나타낼 수 있다)을 기본으로 한 치환을 추가로 특성화하는데 유용할 수 있다.

[1486]

보존적 치환은 이들 강 of 하나의 구성원을 동일한 강 of 다른 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 비-보존적 치환은 이들 강 of 것의 구성원을 다른 강로부터의 구성원으로 교환하는 것을 포함할 수 있다.

[1487]

상술한 그룹화의 것들에 대해 공지된 유사한 생화학적 특성을 지닌 합성의, 드문, 또는 변형된 아미노산 잔기는 서열내 특수한 아미노산 잔기에 대한 "보존적" 치환체로서 사용될 있다. 예를 들면, D-Arg 잔기는 전형적인 L-Arg 잔기에 대한 치환체로서 제공될 수 있다. 이는 또한 특수한 치환이 2개 이상의 위에서 기술된 강 측면에서 기술될 수 있는 경우(예를 들면, 위에서 기술된 강 둘 다에서 발견된 잔기(들) 또는 명칭 둘 다를 충족시키는 이러한 잔기와 유사한 생화학적 특성을 가지는 것으로 당해 분야에 공지된 다른 합성의, 드문 또는 변형된 잔기로 하나의 아미노산을 치환시킴을 의미한다)일 수 있다.

[1488]

서열 번호: 3, 7, 11 및 15를 변성시키는 것들, 및 서열 번호: 4, 8 및 12의 폴리펩타이드 변이체를 암호화하는 것들을 포함하는, 본원에 제공된 GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 본 개시사항의 다른 국면을 형성한다.

- [1489] III.B. GDF15 폴리펩타이드, 및 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 GDF15를 포함하는 작제물을 발현시키는데 유용한 벡터
- [1490] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 발현시키기 위하여, 적절한 암호화 서열, 예를 들면, 서열 번호: 3, 7 및 11을 적합한 벡터내로 클로닝하고 적합한 숙주내에 도입한 후, 서열을 발현시켜 당해 분야에 공지된(예를 들면, Sambrook, J., Fritsh, E. F., and Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989에 기술된 바와 같은) 표준 클로닝 및 발현 기술에 따라 암호화된 폴리펩타이드를 생성할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 핵산 서열을 포함하는 이러한 벡터에 관한 것이다.
- [1491] "벡터"는 (a) 폴리펩타이드-암호화 핵산 서열의 발현을 촉진하고; (b) 이로부터의 폴리펩타이드의 생성을 촉진 하며; (c) 이를 사용한 표적 세포의 형질감염/형질전환을 촉진하고; (d) 핵산 서열의 복제를 촉진하며; (e) 핵 산의 안정성을 촉진하고; (f) 핵산 및/또는 형질전환/형질감염된 세포의 검출을 촉진하고/하거나; (g) 또한 폴 리펩타이드-암호화 핵산에 유리한 생물학적 및/또는 생화학적 기능을 부여하는 전달 비히클에 관한 것이다. 벡 터는 염색체, 비-염색체, 및 합성 핵산 벡터(적합한 세트의 발현 조절 성분을 포함하는 핵산 서열)을 포함하는, 어떠한 적합한 벡터일 수 있다. 이러한 벡터의 예는 SV40의 유도체, 세균 플라스미드, 파아지 DNA, 바쿨로바이 러스(baculovirus), 효모 플라스미드, 플라스미드 및 파아지 DNA의 조합으로부터 기원한 벡터, 및 바이러스 핵 산(RNA 또는 DNA) 벡터를 포함한다.
- [1492] 재조합체 발현 벡터는 원핵 세포(예를 들면, *이. 콜라이(E. coli)*) 또는 진핵 세포(예를 들면, 바쿨로바이러스 발현 벡터, 효모 세포, 또는 포유동물 세포를 사용하는, 곤충 세포)에서 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 위해 설계될 수 있다. 대표적인 숙주 세포는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 균주, TOP10F', TOP10, DH10B, DH5a, HB101, W3110, BL21(DE3) 및 BL21 (DE3)pLysS, BLUESCRIPT(제조원: Stratagene), 포유동 물 세포주 CHO, CHO-K1, HEK293, 293-EBNA pIN 벡터(참고: an Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 264: 5503-5509 (1989)); pET 벡터(제조원: Novagen, 위스콘신주 매디슨 소재)를 포함하는, 클로닝 및 발현에 전형적으로 사용된 숙주를 포함한다. 달리는, 재조합체 발현 벡터는 예를 들면, T7 프로모터 조절 서열 및 T7 폴리머라제를 사용하여 *시퀀스* 내에서 전사 및 번역시킬 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서 열을 함유하는 클로닝 부위의 상부 프로모터를 함유한다. 스위치 온(switch on) 및 스위치 오프(switch off)될 수 있는, 프로모터의 예는 lac 프로모터, T7 프로모터, trc 프로모터, tac 프로모터 및 trp 프로모터를 포함한 다.
- [1493] 따라서, 목적인 폴리펩타이드 또는 작제물의 발현을 촉진하는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하 는 핵산 서열을 포함하는 벡터가 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 벡터는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타 이드의 발현을 조절하는 작동적으로 연결된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 벡터는 어떠한 적합한 프로모터, 인핸서(enhancer), 및 다른 발현-촉진 성분을 포함하거나 이와 관련될 수 있다. 이러한 성분의 예는 강력한 발 현 프로모터(예를 들면, 인간 CMV IE 프로모터/인핸서, RSV 프로모터, SV40 프로모터, SL3-3 프로모터, MMTV 프 로모터, 또는 HIV LTR 프로모터, EF1alpha 프로모터, CAG 프로모터), 효과적인 폴리(A) 종결 서열, *이. 콜라이* 내에서 플라스미드 생성물용 복제 오리진(origin of replication), 선택성 마커로서 항제 내성 유전자, 및/또는 편리한 클로닝 부위(예를 들면, 폴리링커)를 포함한다. 벡터는 또한 CMV IE와 같은 구성적 프로모터와 대체되는 것으로 유도성 프로모터를 포함할 수 있다. 하나의 국면에서, 간 또는 췌장 조직과 같은 대사적으로 관련된 조 직에서 서열의 발현을 촉진하는 조직 특이적인 프로모터에 작동적으로 연결된 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타 이드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산이 제공된다.
- [1494] III.C. 숙주 세포
- [1495] 본 개시사항의 다른 국면에서, 본원에 개재된 핵산 및 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 다양한 구현예에 서, 벡터 또는 핵산은 숙주 세포 게놈내로 통합되며, 다른 구현예에서 벡터 또는 핵산은 염색체 외(extra-chromosomal)이다.
- [1496] 이러한 핵산, 벡터, 또는 이의 어느 하나 또는 이들 둘 다의 조합을 포함하는 효모, 세균(예를 들면, *이. 콜라이*)와 같은 재조합체 세포, 및 포유동물 세포(예를 들면, 무한증식된 포유동물 세포)가 제공된다. 다양한 구현 예에서, 플라스미드, 코스미드(cosmid), 파아지미드(phagemid), 또는 선형 발현 성분과 같은, 통합되지 않은 핵 산을 포함하는 세포는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 암호화하는 서열을 포함한다.
- [1497] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터는 형질전환 또는 형질감염에 의

해 숙주 세포내로 도입될 수 있다. 발현 벡터로 세포를 형질감염시키는 방법은 잘 공지되어 있다.

[1498] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산은 바이러스 벡터를 통해 숙주 세포 또는 숙주 동물에 위치하고/하거나 전달된다. 어떠한 적합한 바이러스 벡터도 이러한 능력으로 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 특정한 바이러스 폴리뉴클레오타이드를 단독으로 또는 바람직한 숙주 세포내에 본 발명의 핵산의 전달, 복제 및/또는 발현을 촉진시키는, 하나 이상의 바이러스 단백질과 함께 포함할 수 있다. 바이러스 벡터는 바이러스 게놈, 바이러스 단백질/핵산 접합체, 바이러스-유사 입자(VLP), 또는 바이러스 핵산 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 완전한 바이러스 입자를 포함하는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 바이러스 입자 바이러스 벡터는 야생형 바이러스 입자 또는 변형된 바이러스 입자를 포함할 수 있다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터 앰플리콘과 같이, 복제 및/또는 발현(예를 들면, 바이러스 벡터는 헬퍼-의존성 바이러스일 수 있다)을 위한 다른 벡터 또는 야생형 바이러스의 존재를 필요로 하는 벡터일 수 있다. 전형적으로, 이러한 바이러스 벡터는 야생형 바이러스 입자, 또는 이의 단백질 및/또는 핵산 성분내에서 변형되어 이식유전자 능력을 증가시키거나 핵산의 형질감염 및/또는 발현을 보조하는 바이러스 입자로 이루어진다(이러한 벡터의 예는 헤르페스 바이러스/AAV 앰플리콘을 포함한다). 전형적으로, 바이러스 벡터는 인간을 일반적으로 감염시키는 바이러스와 유사하고/하거나 이로부터 기원한다. 이와 관련하여 적합한 바이러스 벡터 입자는 예를 들면, 아데노바이러스 벡터 입자(아데노비리다에의 바이러스의 어떠한 바이러스 또는 이로부터 기원한 바이러스 포함), 아데노-연합된 바이러스 벡터 입자(AAV 벡터 입자) 또는 다른 파르보바이러스 및 파르보바이러스 벡터 입자, 파필로마바이러스 벡터 입자, 플라비바이러스 벡터, 알파바이러스 벡터, 헤르페스 바이러스 벡터, 폭스 바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터를 포함하는 레트로바이러스 벡터를 포함한다.

[1499] III.D. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이 형태를 포함하는 작제물의 분리

[1500] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 분리할 수 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 발현하도록 가공된 세포, 예를 들면, 천연의 GDF15를 천연적으로 발현하지 않는 세포로부터 분리될 수 있다.

[1501] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 분리하기 위해 사용될 수 있는 단백질 정제 방법, 및 관련된 물질 및 시약은 당해 분야에 공지되어 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 정제하는 예시적인 방법은 하기 본원의 실시예에 제공된다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 분리하는데 유용할 수 있는 추가의 정제 방법은 문헌(참조: Bootcov MR, 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:11514-9, Fairlie WD, 2000, *Gene* 254: 67-76)과 같은 참고 문헌에서 찾을 수 있다.

[1502] IV. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 약제학적 조성물

[1503] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 이러한 폴리펩타이드 약제학적 조성물은 투여 방식과의 적합성을 위해 선택된 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 제형 제제와 혼합된 GDF15 영역 혼합물을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 폴리펩타이드의 치료학적 유효량을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 것으로서 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 담체"는 인간 또는 비-인간 대상체의 체내로 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 전달을 달성하거나 향상시키기에 적합한 하나 이상의 제형 제제를 말한다. 당해 용어는 생리학적으로 적합한 어떠한 및 모든 용매, 분산 매질, 피복제, 항생균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 하나 이상의 물, 염수, 인산염 완충된 염수, 텍스트로즈, 글리세롤, 에탄올 등, 및 이의 배합물을 포함한다. 일부 경우에, 등장성 제제, 예를 들면, 설탕, 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨과 같은 다가알코올을 약제학적 조성물 속에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 습윤 또는, 소량의 습윤제 또는 유화제와 같은 보조 물질, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 저장 수명 또는 효능을 향상시키는 방부제 또는 완충제가 또한 담체의 성분으로서 작용하거나 이를 형성한다. 허용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 바람직하게는 사용된 용량 및 농도에서 수용체에게 무독성이다.

[1504] 약제학적 조성물은 예를 들면, pH, 삼투압, 점도, 투명도(clarity), 색상, 등장성, 향, 멸균성, 안정성, 분해 또는 방출 속도, 흡수, 또는 조성물의 침투를 개질시키거나, 유지하거나 보존하기 위한 제형 제제(들)를 함유할 수 있다. 적합한 제형 제제는 아미노산(예를 들면, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 또는 라이신), 항미생물제, 항산화제(예를 들면, 아스코르브산, 아황산나트륨, 또는 아황산수소 나트륨), 완충제(예를 들면, 붕산염, 중탄산염, 트리스-HCl, 시트르산염, 인산염, 또는 다른 유기 산), 증량제(예를 들면, 만니톨 또는

글리신), 킬레이팅제(예를 들면, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)), 착화제(예를 들면, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린, 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린), 충전제, 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물(예를 들면, 글루코스, 만노즈, 또는 텍스트린), 단백질(예를 들면, 유리 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린), 착색제, 풍미제 및 희석제, 유화제, 친수성 중합체(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈), 저 분자량 폴리펩타이드, 염-형성 반대이온(예를 들면, 나트륨), 방부제(예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리사이클산, 티메로살, 페닐에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산, 또는 과산화수소), 용매(예를 들면, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 당 알코올(예를 들면, 만니톨 또는 소르비톨), 현탁화제, 표면활성제 또는 습윤제(예를 들면, 플루로닉스; PEG, 소르비탄 에스테르; 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트; 트리톤; 트로메타민; 레시틴; 콜레스테롤 또는 킬록사팔), 안전성 향상제(예를 들면, 슈크로즈 또는 소르비톨), 긴장성(tonicity) 향상제(예를 들면, 알칼리 금속 할라이드 - 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨 - 또는 만니톨 소르비톨), 전달 비히클, 희석제, 부형제 및/또는 약제학적 보조제(참조: 예를 들면, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th edition, (1995); Berge et al., J. Pharm. Sci., 6661, 1-19 (1977))를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가의 관련된 원리, 방법, 및 제제는 예를 들면, 문헌(참조: Lieberman et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS-DISPERSE SYSTEMS (2nd ed., vol. 3, 1998); Ansel et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS (7th ed. 2000); Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA (31st edition), Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES (16th-20th and subsequent editions); The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Goodman and Gilman, Eds. (9th ed.--1996); Wilson and Gisvolds' TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Delgado and Remers, Eds. (10th ed., 1998))에 기술되어 있다. 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는 원리는 또한 예를 들면, 문헌(참고: Aulton, PHARMACEUTICS: THE SCIENCE OF DOSAGE FORM DESIGN, Churchill Livingstone (New York) (1988), EXTEMPORANEOUS ORAL LIQUID DOSAGE PREPARATIONS, CSHP (1998))에 기술되어 있다.

- [1505] 최적의 약제학적 조성물은 예를 들면, 의도된 투여 경로, 전달 양식, 및 바람직한 용량에 따라 숙련가에 의해 측정될 것이다(참조: 예를 들면, Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 참조). 이러한 조성물은 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물의 물리적 상태, 안전성, 생체 내 방출율, 및 생체 내 청소율에 영향을 미칠 수 있다.
- [1506] 약제학적 조성물 중 주요 비히클 또는 담체는 천연적으로 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들면, 주사용으로 적합한 비히클 또는 담체는, 가능하게는 비경구 투여용 조성물에 일반적인 다른 물질로 보충된 물, 생리학적 염수 용액, 또는 인공 뇌척수 유액일 수 있다. 중성의 완충된 염수 또는 유리 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 다른 예시적인 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 트리스 완충액, 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세트이트 완충액을 포함하며, 이는 소르비톨 또는 적합한 치환체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예에서, GDF15 폴리펩타이드를, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 조성물은 바람직한 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물과 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태인 임의의 제형 제제(참고: Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 참조)와 혼합시켜 저장용으로 제조할 수 있다. 또한, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 생성물은 슈크로즈와 같은 적절한 부형제를 사용하여 동결건조물로서 제형화될 수 있다.
- [1507] 폴리펩타이드 약제학적 조성물은 비경구 전달용으로 선택될 수 있다. 달리, 조성물은 흡입용 또는 경구적으로와 같이 소화관을 통한 전달용으로 선택될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조는 당해 분야의 기술내에 있다.
- [1508] 제형 성분은 투여 부위에 허용될 수 있는 농도로 존재한다. 예를 들면, 완충제를 사용하여 조성물을 생리학적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위에서 유지한다.
- [1509] 비경구 투여를 고려하는 경우, 본 발명에서 사용하기 위한 치료학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 비히클 속에 바람직한 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 작제물을 포함하는 발열원(pyrogen)이 없는, 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태일 수 있다. 비경구 주사용으로 특히 적합한 비히클은 멸균 증류수이며, 여기서 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 작제물은 적절히 보존된 멸균, 등장성 용액으로서 제형화된다. 여전히 다른 제제는 바람직한 분자와 주사가능한 미세구, 생물-침식가능한 입자, 중합체성 화합물(예를 들면, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드(bead), 또는 리포솜과 같이, 이후 데포트 주사(depot injection)를 통해 전달될 수 있는 생성

물의 조절되거나 지속적인 방출을 위해 제공되는 리포솜의 제형을 포함할 수 있다. 하이알루론산을 또한 사용할 수 있으며, 이는 순환 동안에 지속적인 약효시간을 촉진하는 효과를 가질 수 있다. 바람직한 분자의 도입을 위한 다른 적합한 수단은 이식가능한 약물 전달 장치를 포함한다.

[1510] 하나의 구현예에서, 약제학적 조성물은 흡입용으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 흡입용 무수 분말로서 제형화될 수 있다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 흡입 용액은 또한 에어로졸 전달용 추진제와 함께 제형화될 수 있다. 여전히 다른 구현예에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여는 국제 공보 WO 94/20069에 추가로 기술되어 있으며, 이는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기술하고 있다.

[1511] 특정의 제형을 경구적으로 투여할 수 있음이 또한 고려된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 이러한 양식으로 투여되는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 정제 및 캡셀제와 같은 고체 용량형의 화합시 통상적으로 사용된 담체의 존재하에서 또는 부재하에서 제형화될 수 있다. 예를 들면, 캡셀제는, 생이용능이 최대화되고 전-전신계적 봉해가 최소화되는 경우 위장관내 지점에서 제형의 활성 부위를 방출하도록 설계될 수 있다. 추가의 제제가 포함되어 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 흡수를 촉진할 수 있다. 희석제, 풍미제, 저 융점 왁스, 야채 오일, 윤활제, 현탁화제, 정제 봉해제, 및 결합제를 또한 사용할 수 있다.

[1512] 다른 약제학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 무-독성 부형제와의 혼합물 속에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 유효량을 포함할 수 있다. 정제를 멸균수, 또는 다른 적절한 비히클 속에 용해함으로써, 용액을 단위-투여량 형태로 제조할 수 있다. 적합한 부형제는 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산염, 락토즈, 또는 인산칼슘과 같은 불활성 희석제; 또는 전분, 젤라틴, 또는 아카시아와 같은 결합제; 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 또는 활석을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1513] 지속된- 또는 조절된-전달 제형으로서, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 제형을 포함하는, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 추가의 약제학적 조성물은 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 리포솜 담체, 생물-침식가능한 미세입자 또는 다공성 비드 및 데포트 주사(depot injection)와 같은, 다양한 다른 지속된- 또는 조절된-전달 수단을 제형화하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련자에게 또한 공지되어 있다(참고: 예를 들면, 약제학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체성 미세입자의 조절된 방출을 기술하고 있는 국제 공보 WO 93/15722, 및 미세구/미세입자 제제 및 용도를 논의하고 있는, Wischke & Schwendeman, 2008, Int. J. Pharm. 364: 298-327, and Freiberg & Zhu, 2004, Int. J. Pharm. 282: 1-18). 본원에 기술된 바와 같이, 하이드로겔은 지속된- 또는 조절된-전달 제형의 예이다.

[1514] 지속된-방출 제제의 추가의 예는 유형 제품(shaped article), 예를 들면, 필름, 또는 미세캡셀 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함한다. 지속된 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 3,773,919 및 유럽 특허 0 058 481), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(참고: Sidman et al., 1983, Biopolymers 22: 547-56), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(참고: Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 and Langer, 1982, Chem. Tech. 12: 98-105), 에틸렌 비닐 아세테이트(참고: Langer et al., 상기 참조) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산(유럽 특허 0 133 988)를 포함할 수 있다. 지속된-방출 조성물은 또한 리포솜을 포함할 수 있으며, 이는 당해 분야에 공지된 수개의 방법 중 어느 것에 의해서도 제조될 수 있다. 예를 들면, Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688-92; 및 유럽 특허 0 036 676, 0 088 046, 및 0 143 949)를 참고한다.

[1515] 생체내 투여를 위해 사용될 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균성이어야 한다. 이는 멸균성 여과 막을 통한 여과로 달성할 수 있다. 조성물이 동결건조된 경우, 당해 방법을 사용한 멸균을 동결건조 및 재구성 전, 또는 후에 수행할 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결건조된 형태 속에 또는 용액 속에 저장할 수 있다. 또한, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 수용 포트(sterile access port)를 갖는 용기, 예를 들면, 정맥내 용액 백(bag) 또는 피하 주사 침에 의해 뚫을 수 있는 스토포를 갖는 바이알(vial)내에 위치시킬 수 있다.

[1516] 약제학적 조성물이 제형화되면, 이는 액제, 현탁제, 겔제, 유제, 고체로서, 또는 탈수되거나 동결건조된 분말로서 멸균 바이알 속에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 즉시 사용 형태(ready-to-use form) 또는 투여 전에 재구성을 필요로 하는 형태(예를 들면, 동결건조된)로 저장될 수 있다.

- [1517] 구체적 구현예에서, 본 발명은 단일-투여량 투여 단위를 생성하기 위한 키트(kit)에 관한 것이다. 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제형을 갖는 제2 용기 둘 다를 각각 함유할 수 있다. 또한 단일 및 다중-채임버화된 예비 멸균 주사기(multi-chambered pre-filled syringe)(예를 들면, 액체 주사기 및 동결주사기)를 함유하는 키트가 본 발명의 영역내에 포함된다.
- [1518] 치료학적으로 사용될 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량은 예를 들면, 치료 내용 및 목적에 의존할 것이다. 당해 분야의 숙련가는, 치료에 적절한 용량 수준이 따라서 부분적으로는 전달된 분자, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체가 사용되기 위한 지시, 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 체표면적, 또는 기관 크기) 및 환자의 상태(연령 및 일반적인 건강)에 따라 변할 것임을 인식할 것이다. 따라서, 임상의는 최적의 치료학적 효과를 달성하기 위해 용량을 적정하고 투여 경로를 조정할 수 있다. 대표적인 용량은 위에서 언급된 인자에 따라 약 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 용량은 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$; 또는 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$; 또는 5 $\mu\text{g/kg}$, 10 $\mu\text{g/kg}$, 15 $\mu\text{g/kg}$, 20 $\mu\text{g/kg}$, 25 $\mu\text{g/kg}$, 30 $\mu\text{g/kg}$, 35 $\mu\text{g/kg}$, 40 $\mu\text{g/kg}$, 45 $\mu\text{g/kg}$, 50 $\mu\text{g/kg}$, 55 $\mu\text{g/kg}$, 60 $\mu\text{g/kg}$, 65 $\mu\text{g/kg}$, 70 $\mu\text{g/kg}$, 75 $\mu\text{g/kg}$, 100 $\mu\text{g/kg}$, 200 $\mu\text{g/kg}$ 또는 내지 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 까지의 범위일 수 있다.
- [1519] 투여 빈도는 사용되는 제형 속에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 약력학적 매개변수의 의존할 것이다. 전형적으로, 임상의는, 바람직한 효과를 달성하는 용량에 이를 때까지 조성물을 투여할 것이다. 따라서, 조성물은 단일 투여량으로서, 2개 이상의 투여량(이는 동일한 양의 바람직한 분자를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다)을 시간에 걸쳐서, 또는 연속된 주입으로서 이식 장치 또는 카테테르(catheter)를 경유하여 투여할 수 있다. 적절한 용량의 추가의 개선은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이루어지며 이들이 통상적으로 수행한 업무 영역내에 있다. 적절한 용량은 적절한 투여량-방출 데이터의 사용을 통해 확인할 수 있다.
- [1520] 약제학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따라, 예를 들면, 경구적으로; 정맥내, 복강내, 뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 안내, 동맥내, 간문맥내, 또는 병변내 경로에 따라; 지속된 방출 시스템(또한 주사될 수 있음)에 의해; 또는 이식 장치에 의한다. 목적하는 경우, 조성물은 거환 주사에 의해 또는 연속적으로 주입에 의해, 또는 이식 장치에 의해 투여할 수 있다.
- [1521] 달리는 또한 추가로, 조성물은 막, 스폰지, 또는 바람직한 분자가 흡수되거나 캡슐화된 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소 투여될 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 당해 장치는 어떠한 적합한 조직 또는 기관내로 이식될 수 있으며, 바람직한 분자의 전달은 확산, 시간조절된-방출 거환, 또는 연속 투여를 통할 수 있다.
- [1522] 약물, 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 예정된 속도로 전달하여 약물 농도를 연장된 기간에 걸쳐 바람직한 치료학적 유효 수준으로 유지할 수 있도록 하기 위해서, 다양한 상이한 시도를 사용할 수 있다. 하나의 예에서, 젤라틴(예를 들면, 소 젤라틴, 인간 젤라틴, 또는 다른 공급원으로부터의 젤라틴)과 같은 중합체 또는 천연적으로 존재하거나 합성적으로 생성된 중합체를 포함하는 하이드로겔을 사용할 수 있다. 5, 10, 15 또는 20%와 같은 중합체(예를 들면, 젤라틴)의 어떠한 퍼센트도 하이드로겔 속에 사용할 수 있다. 적절한 농도의 선택은 바람직한 치료학적 프로파일 및 치료학적 분자의 약력학적 프로파일과 같은 다양한 인자에 의존할 수 있다.
- [1523] 하이드로겔내로 혼입될 수 있는 중합체의 예는 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드-코-폴리프로필렌 옥사이드, 코-폴리에틸렌 옥사이드 블록 또는 랜덤 공중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(아미노산), 텍스트란, 헤파린, 다당류, 폴리에테르 등을 포함한다.
- [1524] 하이드로겔 제형을 생성하는 경우 고려될 수 있는 다른 인자는 하이드로겔 및 가교결합체 속의 가교결합 정도이다. 하나의 구현예에서, 가교-결합은 메타크릴성 무수물을 포함하는 메타크릴화 반응을 통해 달성할 수 있다. 일부 상황에서, 고도의 가교-결합이 바람직할 수 있지만 다른 상황에서 보다 낮은 정도의 가교결합이 바람직하다. 일부 경우에, 보다 높은 정도의 가교결합은 보다 긴 지연된 방출을 제공한다. 보다 높은 정도의 가교결합은 보다 단단한 하이드로겔 및 약물이 전달되는 보다 긴 기간을 제공할 수 있다.
- [1525] 어떠한 비율의 중합체 대 가교결합체(예를 들면, 메타크릴성 무수물)를 사용하여 바람직한 특성을 지닌 하이드로겔을 생성할 수 있다. 예를 들면, 중합체 대 가교결합체의 비는 예를 들면, 8:1, 16:1, 24:1, 또는 32:1일 수 있다. 예를 들면, 하이드로겔 중합체가 젤라틴이고 가교결합체가 메타크릴레이트인 경우, 8:1, 16:1, 24:1, 또는 32:1 메타크릴성 무수물:젤라틴의 비가 사용될 수 있다.

[1526] **V. GDF15 폴리펩타이드, GDF15 폴리펩타이드 또는 이의 돌연변이체 형태를 포함하는 약제물의 치료학적 용도**

[1527] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 사용하여 대사 상태 또는 장애를 치료하거나, 진단하거나 개선시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, 치료될 대사 장애는 당뇨병, 예를 들면, 제2형 당뇨병이다. 다른 구현예에서, 대사 상태 또는 장애는 비만이다. 다른 구현예에서, 대사 상태 또는 장애는 이상지질혈증, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준 또는 당뇨병성 신증이다. 예를 들면, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 사용하여 치료 또는 개선될 수 있는 대사 상태 또는 장애는, 인간 대상체가 125 mg/dL 또는 그 이상, 예를 들면, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 또는 200 mg/dL 이상의 공복 혈당 수준을 갖는 상태를 포함한다. 혈당 수준은 식이 또는 절식 상태, 또는 임의의 상태에서 측정할 수 있다. 대사 상태 또는 장애는 또한, 대상체가 대사 상태로 발전할 위험이 증가된 상태를 포함할 수 있다. 인간 대상체의 경우, 이러한 상태는 100mg/dL의 공복 혈당 수준을 포함한다. GDF15 돌연변이체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 상태는 또한 문헌(참고: American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes Care-2011, American Diabetes Association, Diabetes Care Vol. 34, No. Supplement 1, S11-S61, 2010)에서 찾을 수 있다.

[1528] 제2형 당뇨병, 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 이상지질혈증, 비만 또는 당뇨병성 신증과 같은 대사 장애 또는 상태는 치료학적 유효량의 GDF15 폴리펩타이드, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 치료할 수 있다. 투여는 본원에 기술된 바와 같이 예를 들면, 정맥내(IV) 주사, 복강내(IP) 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 또는 정제 또는 액체 제형 형태로 경구적으로 수행할 수 있다. 일부 상황에서, 치료학적으로 유효하거나 바람직한 투여량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 임상상에 의해 결정될 수 있다. 치료학적 유효 투여량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체가 다른 치료제와 함께 투여되는 여부에 상관없이, 그 중에서도 투여 스케줄, 투여된 제제의 단위 투여량, 수용체의 면역 상태 및 건강에 의존할 것이다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "치료학적 유효 투여량"은 치료되는 질병 또는 장애의 증상의 개선 또는 경감을 포함하는, 연구자, 의학적 의사, 또는 다른 임상가가 고려하는 조직 시스템, 동물, 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 양, 즉, 하나 이상의 바람직한 생물학적 또는 의학적 반응의 관찰가능한 수준을 뒷받침하는, 예를 들면, 혈당, 인슐린, 트리글리세라이드, 또는 콜레스테롤 수준을 저하시키거나; 체중을 감소시키거나; 또는 글루코스 내성, 에너지 소비, 또는 인슐린 민감성을 증진시키는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 양을 의미한다.

[1529] 치료학적 유효량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체는 또한 바람직한 결과와 함께 변할 수 있음에 주목한다. 따라서, 예를 들면, 낮은 수준의 혈당에 나타내어지는 상황에서, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 투여량은, 비교적 낮은 수준의 혈당이 바람직한 투여량보다 상응하게 더 높을 것이다. 역으로, 보다 높은 수준의 혈당이 나타내어지는 상황에서 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체의 투여량은, 비교적 보다 높은 수준의 혈당이 바람직한 투여량보다 상응하게 더 낮을 것이다.

[1530] 다양한 구현예에서, 대상체는 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체로 치료될 수 있는 100 mg/dL 이상의 혈당 수준을 갖는 인간이다.

[1531] 하나의 구현예에서, 본 개시사항의 방법은 대상체에서 글루코스, 인슐린, 콜레스테롤, 지질과 같은 하나 이상의 대사적으로-관련된 화합물의 기본선 수준을 우선 측정함을 포함한다. 이후에 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여한다. 바람직한 기간 후, 대상체에서 하나 이상의 대사적으로 관련된 화합물(예를 들면, 혈당, 인슐린, 콜레스테롤, 지질)의 수준을 다시 측정한다. 2개 수준을 이후에 비교하여 대상체에서 대사적으로 관련된 화합물에 있어서의 상대적인 변화를 측정할 수 있다. 이러한 비교 결과에 따라 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물의 다른 투여량을 투여하여 하나 이상의 대사적으로 관련된 화합물의 바람직한 수준을 달성할 수 있다.

[1532] GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물은 다른 화합물과 함께 동시-투여될 수 있음에 주목한다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체와 동시-투여되는 화합물의 실제 및 특성은 치료되거나 개선되는 상태의 특성에 의존할 것이다. GDF15 영역을

포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물과 함께 투여될 수 있는 화합물의 예의 비-제한적인 목록은 로지글리티존, 피오글리티존, 레파글리니드, 나테글리티니드, 메트포르민, 엑세나티드, 스티아글립틴, 프라글립틴, 글리피지드, 글리메프리리데아카르보스, 및 미글리톨을 포함한다.

VI. 키트

개재된 방법을 실시하기 위한 키트가 또한 제공된다. 이러한 키트는 멸균 용기 속에 제공될 수 있는, 본원에 제공된 펩타이드 또는 단백질을 암호화하는 핵산, 이러한 핵산을 포함하는 벡터 및 세포, 및 이러한 핵산-함유 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는, 본원에 기술된 것과 같은 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 임의로, 대사 장애의 치료시 제공된 약제학적 조성물을 사용하는 방법에 대한 지시사항이 또한 포함될 수 있거나 환자 또는 의학적 서비스 제공자에게 이용가능하게 제조될 수 있다.

하나의 국면에서, 키트는 (a) 치료학적 유효량의, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 단량체 또는 다량체를 포함하는 약제학적 조성물; 및 (b) 약제학적 조성물을 위한 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 또한 이의 사용을 위한 지시사항을 포함할 수 있으며; 당해 지시사항은 치료되는 정확한 대사 장애에 대해 조절될 수 있다. 지시사항은 키트에 제공된 물질의 용도 및 특성을 기술할 수 있다. 특징의 구현예에서, 키트는, 환자가 상승된 글루코스 수준, 상승된 인슐린 수준, 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 또는 당뇨병성 신증과 같은 대사 장애를 치료하기 위해 투여를 수행하기 위한 지시사항을 포함한다.

지시사항은 종이 또는 플라스틱 등과 같은 기재에 인쇄될 수 있고, 패키지 삽입물과 같은 키트내에, 키트의 용기 또는 이의 성분(예를 들면, 포장과 관련됨) 등의 표지에 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 지시사항은 적합한 컴퓨터 판독가능한 저장 매체, 예를 들면, CD-ROM, 디스켓 등에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 존재한다. 여전히 다른 구현예에서, 실제 지시사항은 키트내에 존재하지 않지만, 인터넷을 통하는 것과 같은, 원격 공급원으로부터 지시사항을 획득하기 위한 수단이 제공된다. 이러한 구현예의 예는, 지시사항을 볼 수 있고/있거나 이로부터 지시사항을 다운로드받을 수 있는 웹 주소를 포함하는 키트이다.

종종 키트의 일부 또는 모든 성분이 적합한 포장 속에 포장되어 멸균성을 유지하는 것이 바람직할 것이다. 키트의 성분은 키트 봉쇄 성분(kit containment element) 속에 포장되어 단일의, 취급이 용이한 단위를 제조할 수 있으며, 여기서 키트 봉쇄 성분, 예를 들어, 박스 또는 유사한 구조는 예를 들면, 키트의 성분중 일부 또는 모두의 멸균성을 추가로 보존하기 위하여 기밀 용기(airtight container)일 수 있거나 용기가 아닐 수 있다.

실시예

수행된 실험 및 달성된 결과를 포함하는, 하기 실시예는 단지 설명적 목적을 위해 제공되며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예 1

Fc-GDF15 분자의 제조

knob/holeFc, HemiFc, 하전된 쌍(delHinge) Fc 및 하전된 쌍(delHinge) 시스테인 클램프 Fc 서열과의 GDF15 융합체를 혈청이 없는, 현탁액 적응된 CHO-K1 세포주에서 안정하게 발현시켰다. GDF15-Fc 분자를 푸로마이신 내성을 함유하는 안정한 발현 벡터내로 클로닝하는 한편 Fc쇄는 하이그로마이신 발현 벡터(제조원: Selexis, Inc.)내로 클로닝하였다. 플라스미드를 리포펙타민 LTX를 사용하여 1:1 비에서 형질감염시키고 세포를 형질감염후 2일째에 10 ug/mL의 푸로마이신 및 600 ug/mL의 하이드로마이신을 함유하는 적절한 성장 배지 속에서 선택하였다. 배지를 선택 동안 주당 2회 교환하였다. 세포가 약 90% 생존률에 이르면, 이들을 공급배치(fedbatch) 생성 수행을 위해 규모를 확장시켰다. 세포를 적절한 생성 배지 속에서 1e6/mL로 씨딩(seeding)하고 3, 6, 및 8일째에 공급하였다. 세포에 의해 생성된 조건화된 배지(CM)를 10일째에 수거하여 정화하였다. 종점 생존능은 전형적으로 90% 초과였다.

Fc-GDF15 정화되고, 조건화된 배지를 2-단계 크로마토그래피 과정을 사용하여 정제하였다. 대략 5L의 CM을 돌베코 인산염 완충된 염수(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline: PBS)로 미리 평형화시킨 GE MabSelect SuRe 컬럼에 직접 적용시켰다. 결합된 단백질은 3회의 세척 단계를 거쳤다: 첫째로, 3개 컬럼 용적(CV)의 PBS; 다음에 1 CV의 20mM 트리스, 100mM 염화나트륨, pH 7.4; 및 마지막으로, 3 CV의 500mM의 L-아르기닌, pH 7.5. 이들 세척 단계는 결합하지 않거나 약하게 결합된 배지 성분 및 숙주 세포 불순물을 제거한다. 이후에, 컬럼을 5 CV의 20mM 트리스, 100mM 염화나트륨으로 UV 흡광도를 기본선으로 되돌리는 pH 7.4에서 재-평형화시켰다. 바람직한 단백질을 100mM 아세트산으로 pH 3.6에서 용출시키고 대량 수집하였다. 단백질 혼수물(pool)을 5.0 내지 5.5의

pH 범위내로 1M 트리스-HCl, pH 9.2를 사용하여 신속하게 적정시켰다.

[1544] pH 조절된 단백질 혼주물을 이후에 20mM MES로 pH 6.0에서 미리 평형화시킨 GE SP 세파로즈 HP 컬럼 위에 로딩하였다. 결합된 단백질을 이후에 5 CV의 평형 완충액으로 세척하고, 최종적으로 20 CV, 0 내지 50%의 선형 구배의 0 내지 400mM 염화나트륨에 걸쳐 20 mM MES 속에서 pH 6.0으로 용출시켰다. 분획을 용출 동안 수집하고 분석적 크기-배제 크로마토그래피(Superdex 200)로 분석하여 균질한 생성물을 위해 혼주시키기 위한 적절한 분획을 측정하였다. SP HP 크로마토그래피를 유리된 Fc, 클립된 종, 및 Fc-GDF15 다량체와 같은 생성물-관련된 불순물을 제거한다.

[1545] SP HP 혼주물을 이후에 10mM 아세트산나트륨, 5% 프롤린, pH 5.2내로 투석에 의해 완충제 교환하였다. 이를 대략 15mg/ml로 사르토리우스 비바스핀(Sartorius Vivaspin) 20 텐킬로-달톤(Tenkilo-Dalton) 분자량 컷-오프 원심분리 장치를 사용하여 농축시켰다. 최종적으로, 이를 멸균 여과하고 정제된 Fc-GDF15 분자를 함유하는 수득되는 용액을 5°C에서 저장한다. 최종 생성물을 질량 분광 분석, 나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 전기영동 및 크기 배제 고 성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 실제 및 순도에 대해 평가하였다.

[1546] 위에서 기술된 정제 방법을 사용하여 DhMonoFc-GDF15 융합 단백질을 정제하였다. 그러나, H6D 돌연변이의 DhMonoFc-GDF15로의 첨가는, 가용성 응집체가 SP 용출물 속에 형성되도록 하였음을 발견하였다. 따라서, DhMonoFc-GFF15(H6D)의 정제는 추가의 SEC 단계(20mM 인산염, 250 mM NaCl, pH 6.8을 사용하는 Superdex 200)에 이어, Q-세파로즈 HP 상에서의 로딩(loading) 및 20mM 트리스, pH 8.5 속에서 0 내지 0.6M NaCl의 구배를 사용하는 용출을 포함하였다.

[1547] 실시예 2

[1548] GDF15-HSA 및 DhMonoFc 분자의 제조

[1549] HSA 및 DhMonoFc 서열과의 GDF15 융합체를 CHO-S 세포(제조원: Invitrogen)내에서 안정하게 발현시켰다. 단독 이량체를 생성하는 작제물 각각에 대해, 암호화 서열을 푸로마이신 내성을 함유하는 안정한 발현 벡터(제조원: Selexis, Inc.)내로 클로닝하였다. HSA-(G₄S)₄-GDF15:GDF15 이중이량체의 경우에, HSA-(G₄S)₄-GDF15 융합 서열을 푸로마이신 내성을 함유하는 발현 벡터내로 클로닝하고 GDF15 서열을 하이그로마이신 내성을 함유하는 발현 벡터내로 클로닝하였다. CHO-S 모 세포를 8mM L-글루타민이 보충된 CD-CHO 배지(제조원: Invitrogen) 속에 유지시키고 4 µg의 플라스미드 DNA로 리포펙타민 LTX 형질감염 키트(제조원: Invitrogen)를 사용하여 제조업자의 지시사항에 따라 형질감염시켰다. HSA-(G₄S)₄-GDF15:GDF15 이중이량체의 경우에, 2개의 플라스미드를 형질감염 전에 1:1의 비로 혼합하였다. 안정한 세포주를 10 µg/mL의 푸로마이신(단독이량체) 또는 10 µg/mL의 푸로마이신 및 400 µg/mL의 하이그로마이신(이중이량체)을 사용하여 선택하였다. Vi-세포 계수기(제조원: Beckman Coulter)를 사용하여 >90% 생존률로 정의된, 회수시, 안정한 CHO-S 세포주를 증식시켜 WAVE 생물반응기(제조원: GE Healthcare) 속에서 진탕 플라스크 속에서 배취 생성 또는 공급배취 생성을 씨딩(seeding)하기 위해 사용하였다. 공정 둘 다는 생성 배지 속에서 1e6의 생존 세포/mL에서 씨딩하였다. 배취 생성물은 6일째에 원심분리로 수거한 반면, 공급배취 생성은 3, 6 및 8일 째에 공급하였다. 세포에 의해 생성된 CM은 10일째에 원심분리로 수거하고 정화하였다.

[1550] HSA-GDF15 융합 단백질을 정화된 조건화된 배지로부터 2회의 크로마토그래피 단계를 사용하여 정제하였다. HSA-GDF15 융합 단백질을 함유하는 정제된 조건화된 배지를 20mM 인산염, 150mM NaCl pH 7.4로 평형화시킨 키브라콘 블루 세파로즈(Cibracon Blue Sepharose) HP 컬럼에 적용하였다. 다음에 컬럼을 평형 완충제로 기본선 자외선(UV) 수준이 수득될 때까지 세척하였다. 생성물 및 오염물을 20mM 인산염으로 용출시키고, 2M NaCl 완충제 및 용출물을 수집하고 꼬마지에(Coomassie)-염색된 SDS-PAGE(나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동)로 검정하여 어느 용출물 분획이 HSA-GDF15 융합 단백질의 예측된 분자량에서 이주하는 폴리펩타이드를 함유하는지를 확인하였다. 블루 세파로즈 단계 후에, 생성물을 함유하는 혼주된 분획을 10mM 트리스, pH 8.0에 대해 투석하였다. 투석 단계는 음이온 교환 크로마토그래피 수지에 적용하는 경우 HSA-GDF15 융합 단백질의 결합을 허용하였다. 최종 크로마토그래피 단계는 선형 구배(10mM 트리스 pH 8.0 속에서 0 내지 0.6M NaCl)를 적용하여 결합된 융합 단백질을 용출시키는 Q-세파로즈 HP이었다. Q-세파로즈 HP로부터의 용출물을 분획으로서 수집한 후 SDS-PAGE 및 분석적 크기 배제 크로마토그래피로 분석하여 혼주하기에 적절한 분획을 측정하였다. LCMS 및 SDS-PAGE를 수행하여 각각의 단백질의 실체를 확인하였다. 수득되는 혼주물을 10mM 아세트산나트륨, 9% 슈크로즈 pH 4.5내로 투석함으로써 완충제 교환하고, 멸균 여과하고, 최종적으로 5°C에서 저장하거나 동결시켰다.

[1551] DhMonoFc-GDF15 융합 단백질을 다른 Fc-GDF15 융합 단백질을 위해 실시예 2에서 상기 설정된 바와 같이 정제하

였다.

[1552] 실시예 3

[1553] Fc 융합 GDF15 폴리펩타이드 및 HSA 융합 GDF15 폴리펩타이드에 의한 과식증 ob/ob 마우스에서 식품 섭취의 억제

[1554] GDF15는 과식증 ob/ob 마우스에서 식품 섭취를 감소시키며, 식품 섭취 검정을 사용하여 상이한 형태의 GDF15 유사체의 효능을 평가하였다. 마우스내에서 인간 GDF15 폴리펩타이드의 반감기는 대략 3시간인 것으로 관찰되므로, Fc 융합 전략을 사용하여 단백질 반감기를 연장시켰다. GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 다양한 다량체를 생성시키고, 다량체를 과식증 랩틴-결핍성 ob/ob 마우스내로 도입하고, GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 특수한 다량체가 이들 동물에서 식품 섭취를 억제하는 능력을 측정함으로써 생체내 활성에 대해 분석하였다. 시험할 GDF15 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 다량체를 7 내지 8주령의 ob/ob 마우스(제조원: Jackson Laboratory)내로 0일째에 4 내지 5pm으로 피하 주사하였다. 동물을 주사 후 식품을 예비측정한 우리에 이전시키고, 식품 섭취를 다음날 오전 9 내지 10시에 측정하였다.

[1555] 대표적인 실험의 결과는 도 6 내지 53에 제공된다. 이들 실험은, GDF15 영역을 포함하는 기술된 다량체가 천연의 성숙한 hGDF15 단독이량체의 것보다 더 큰 효능으로, ob/ob 마우스에서 식품 섭취에 있어서의 감소를 나타낼 수 입증한다.

[1556] 실시예 4

[1557] DIO 마우스에서 GDF15 작제물의 만성적 효능

[1558] GDF15 영역을 포함하는 특정의 다량체를 DIO 마우스에 주당 1회 만성적으로 및 피하적으로 투여하였다. 작제물은 체중, 혈당 수준 및 글루코스 내성, 혈청 인슐린 수준, 혈청 콜레스테롤 수준, 혈청 트리글리세라이드 수준 및 경구 지질 내성을 포함하는 다양한 대사 매개변수를 개선시키는데 있어서의 효능을 입증한다.

[1559] 실시예 5

[1560] GDF15 작제물의 생체내 활성

[1561] 수컷 C57B1/6에게 60% 고 지방 식이를 15주 동안 공급하고 각각의 그룹에 대해 상이한 치료 그룹으로 나누어 동일한 치료전 체중, 글루코스, 인슐린, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준을 갖도록 하였다. 동물에게 단백질 또는 비히클 완충제를 5주 동안 매주 피하 투여하였다. 3개의 상이한 투여량 수준: 10, 1, 0.1nmol/kg을 단백질에 대해 선택하였으며, 이는 1.25, 0.125, 0.0125mg/kg과 동등하다. 연구는 28일째에 마지막 투여량과 함께 5주 동안 수행하였다.

[1562] 체중을 치료 5주 동안 매주 측정하고 약물을 세척하였다. 1회의 경구 글루코스 내성 시험(OGTT)을 4시간 동안 절식된 동물에서 제1 단백질 주사 후 2주째에 수행하였다. 다른 경구 글루코스 내성 시험(OGTT)을 16시간 동안 절식된 동물에서 제1 단백질 주사 후 5주째에 수행하였다. OGTT에서, 동물에게 2g/kg의 글루코스 용액을 경구 투여하고, 글루코스 수준을 AlphaTRAK 혈당측정기(제조원: Abbott)를 사용하여 0, 15, 30, 60, 120분에서 측정하였다. OGTT 동안 글루코스 수준의 곡선하 면적(AUC)을 계산하여 상이한 치료 그룹의 글루코스 내성과 비교하였다. 혈청 시료를 제1 단백질 주사 후 3주째에 수집하고 인슐린, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준, 및 시험 제품의 수준을 측정하는데 사용하였다. 인슐린 수준은 면역검정 키트(제조원: Alpco)를 사용하여 측정하였다. 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준은 효소 검정(제조원: Wako)을 사용하여 측정하였다.

[1563] 결과는 도 54 내지 도 59(별표는 통계적 유의성을 나타낸다)에 나타낸다. 이들 실험은, GDF15 영역을 포함하는 기술된 다량체가 OGTT 동안 글루코스 수준의 AUC를 감소시키고(도 55 및 59), 체중을 감소시키며(도 54), 인슐린 수준을 감소시키고(도 56), 콜레스테롤을 감소시키며(도 58) 트리글리세라이드를 감소시킴(도 57)을 나타낸다.

[1564] 실시예 6

[1565] GDF15 작제물의 열 안정성

[1566] 선택된 GDF15 작제물의 열 안정성을, 참조 세포와 샘플 세포 사이의 온도차를 연속적으로 측정하고 파워 단위에 대해 계산하는 MicroCal Capillary VP-DSC 시스템에서 차등 주사 열량계로 평가하였다. 당해 데이터 채널은 DP 신호, 또는 참조 세포와 샘플 세포 사이의 차등 파워로 언급된다. 단백질 분자의 비폴딩(unfolding)은 DSC 온도

기록도에서 흡열성 이전으로 나타나며 열 전이 중점(Tm)으로 특성화할 수 있다. 샘플을 10℃ 내지 100℃에서 60℃/시간의 가열 속도로 가열하였다. 스캔-전 시간은 15분이었으며 여과 기간은 10초였다. DSC 실험에 사용된 농도는 대략 1.0 mg/mL이었다. 기본선 교정 및 Tm 값의 측정을 위한 데이터 분석은 MicroCal Origin 7 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1567] 특히, DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)의 이량체와 비교하고; DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체와 비교하며; DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체와 비교하고; DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체를 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체와 비교하였다. 결과는 도 61에 나타낸다. 이들 실험은, "Dh3CpmFc" 도메인이 상응하는 "DhCpmFc" 도메인보다 더 큰 안전성을 부여함을 입증한다.

[1568] 실시예 7

[1569] **Fcγ 수용체 결합 분석**

[1570] 선택된 GDF15 작제물을 Fcγ 수용체에 대한 이들의 결합 활성에 대해 BIA3000에서 분석하였다. 각각의 Fcγ 수용체를 항-his 항체 피복된 CM5 표면(RL ~ 200 RU에서 포획함)에서 포획하였다. GDF15 작제물을 샘플 완충제(0.1mg/ml BSA, 0.005% P20, PBS) 속에서 250nM로 희석하였다. 각각의 GDF15 작제물을 항-his 항체-포획된 Fcγ 수용체 표면 위에 50 μL/분에서 3분 동안 주사하였다. 장치 수행 완충제(PBS 중 0.005% P20) 속에서 5분 해리한 후, 각각의 Fcγ 수용체 표면을 8mM 글리신, pH 1.5, 1M NaCl를 30초 동안 주사한 후, 10mM 글리신, pH1.5로 30초 동안 주사하여 재생시켰다. 수득되는 센서그램을 BIAcore BIAEvaluation(v. 4.1)를 사용하여 분석하였다. RU 단위의 결합 반응을 주사 종결 10초 전에 관독하였다.

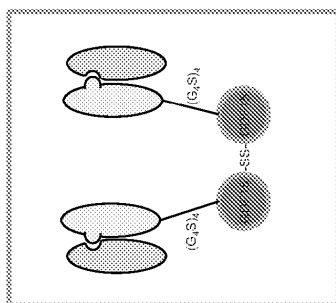
[1571] 특히, FcγRI, FcγRIIIA 및 FcγRIIA를 DhCpmFc(-)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+)의 이량체, DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13):DhCpmFc(+) (S354C)의 이량체; Dh3CpmFc(-)-GDF15(Nde13)의 이량체; Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Nde13)-Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체; Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D)의 이량체; 및 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+) (S354C)의 이량체와 관련하여 측정하였다. 결과는 도 60에 나타낸다. 이들 실험은, "Dh3CpmFc" 도메인이 FcγRI, FcγRIIIA 및 FcγRIIA 결합을 필수적으로 제거함을 입증한다.

[1572] 본 발명을 다양한 구현예의 측면에서 기술하였지만, 변화 및 변형이 당해 분야의 숙련가에게 발생할 수 있다는 것이 이해된다. 따라서, 첨부된 특허청구범위는 청구되는 본 발명의 영역내에 있는 모든 이러한 균등한 변화를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 사용된 단락 제목은 단지 구조화 목적을 위해서이며 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

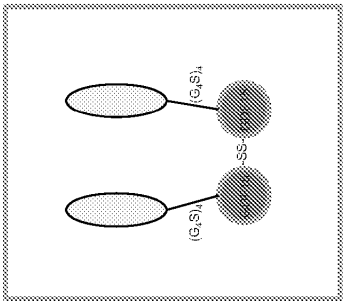
[1573] 본 출원에 인용된 모든 참고문헌은 어떠한 목적을 위해서도 본원에 참고로 표현하여 포함된다.

도면

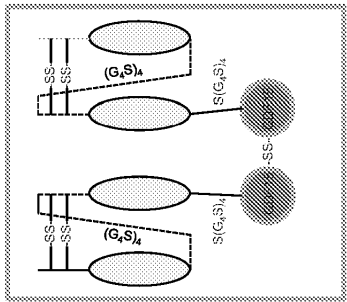
도면1



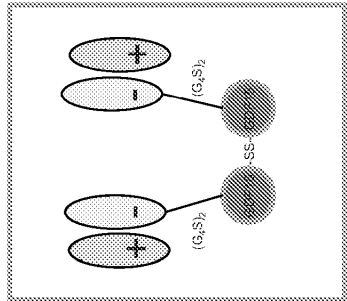
도면2



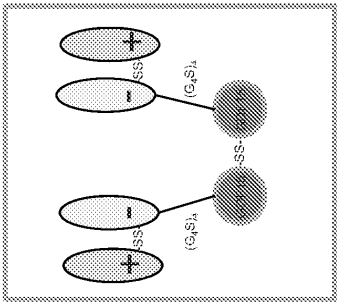
도면3



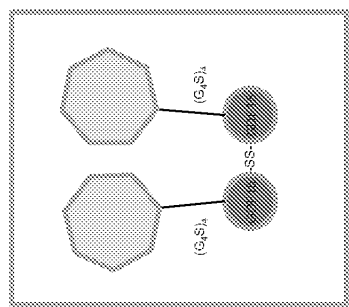
도면4



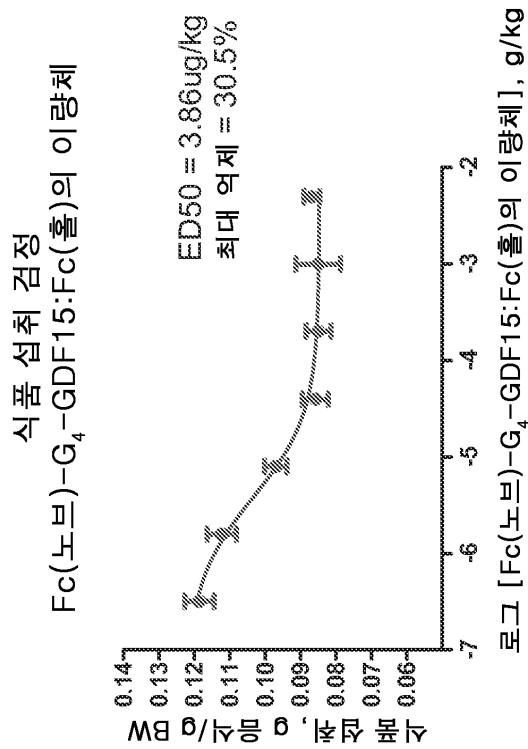
도면5



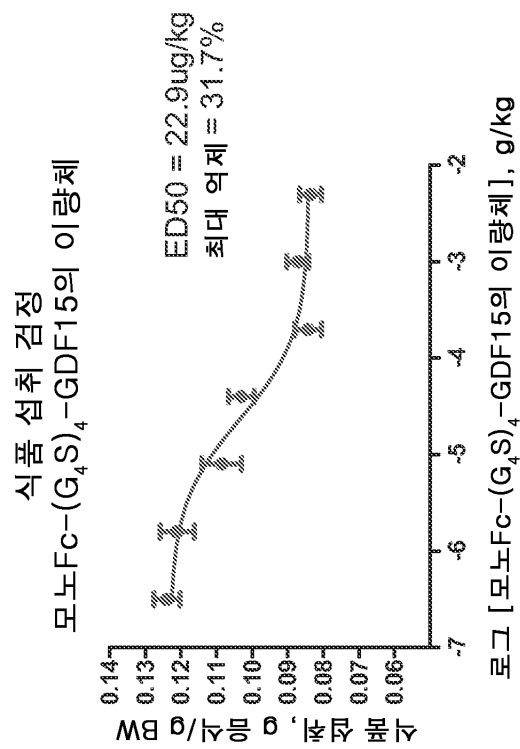
도면6



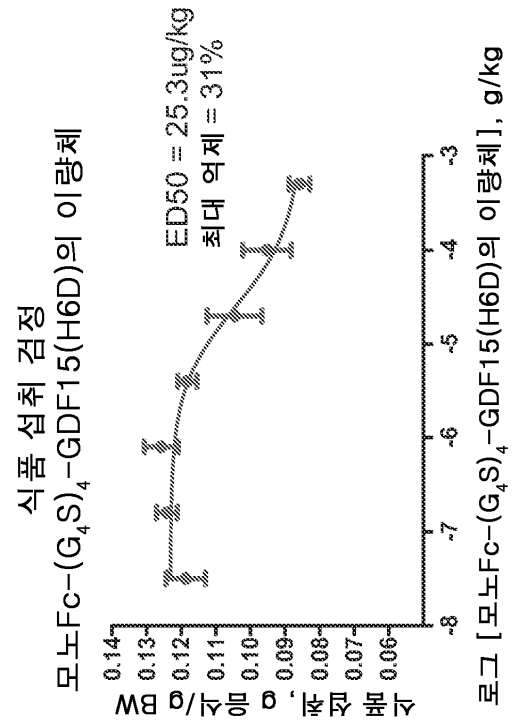
도면7



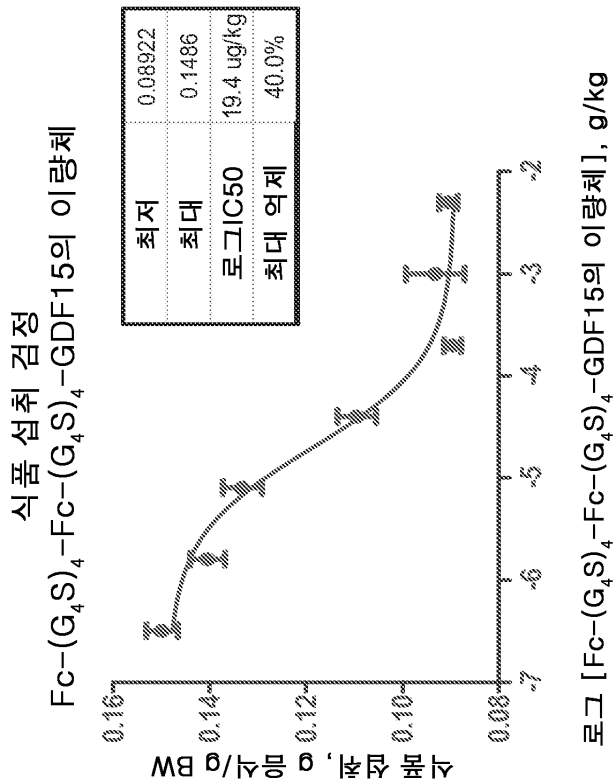
도면8



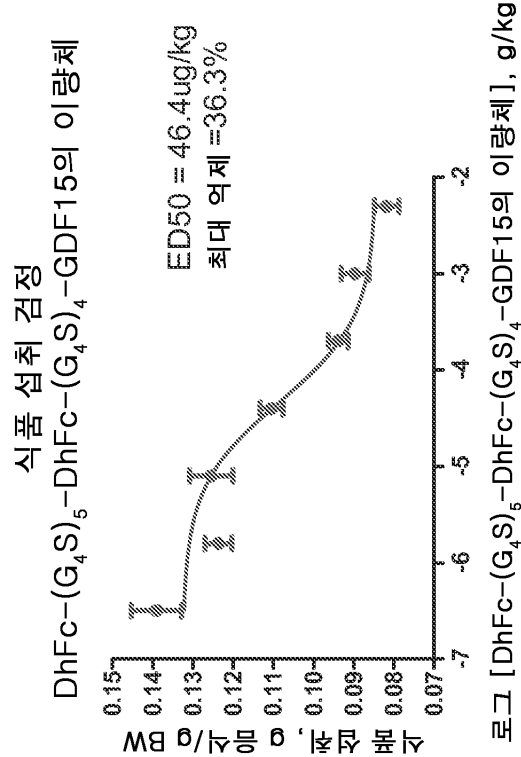
도면9



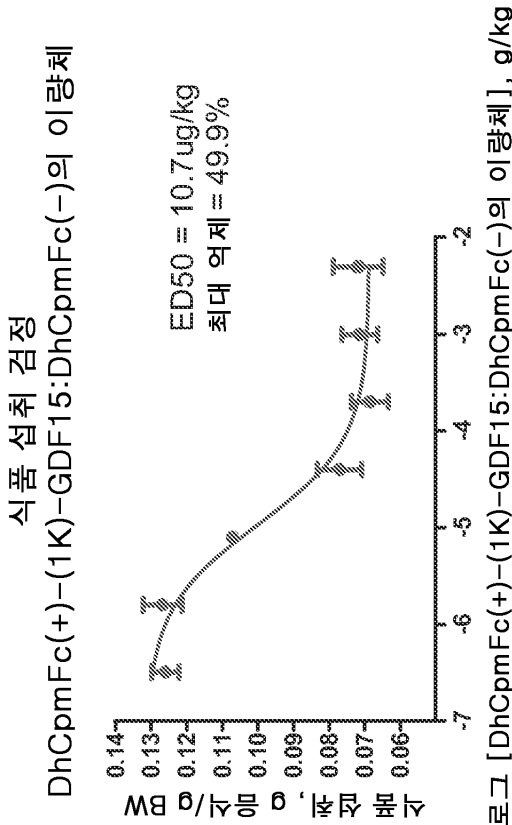
도면10



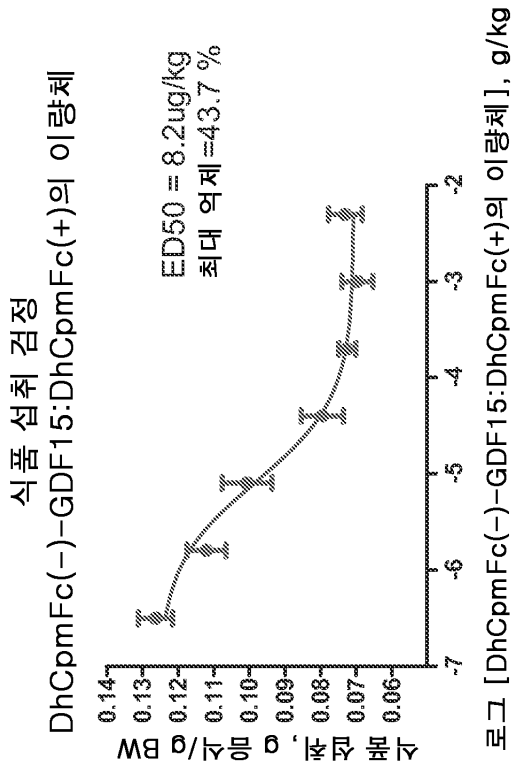
도면11



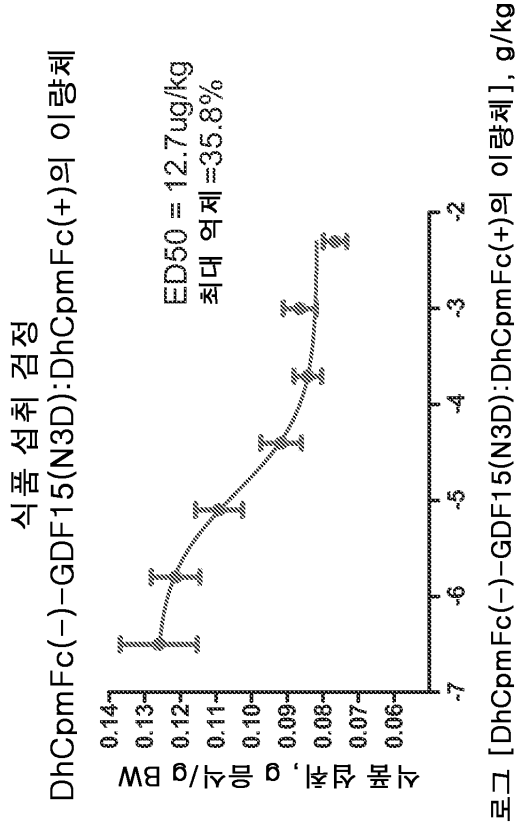
도면12



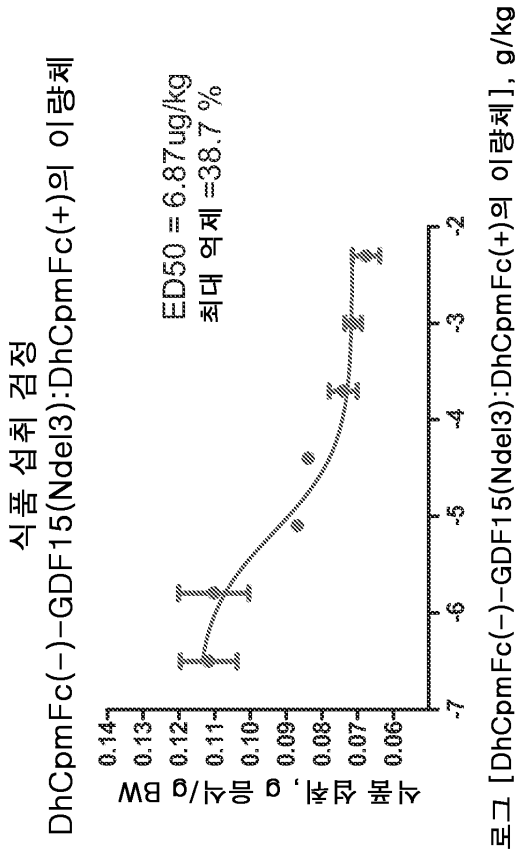
도면13



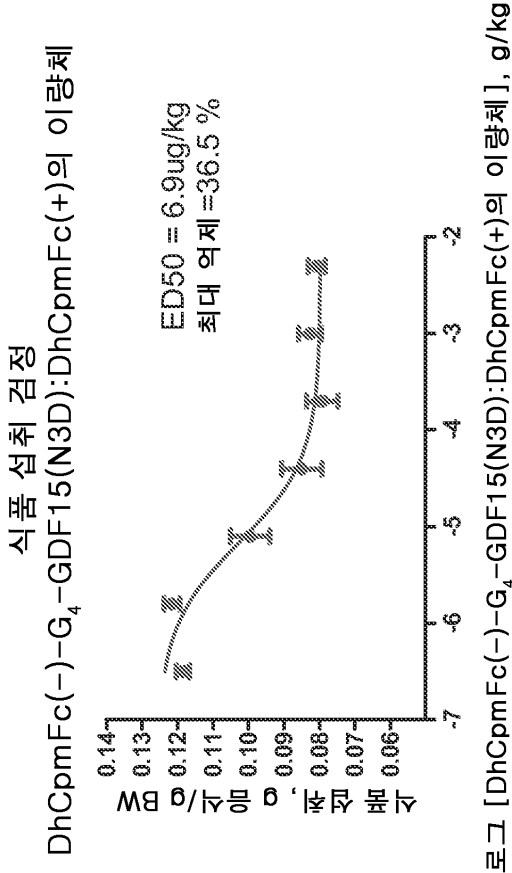
도면14



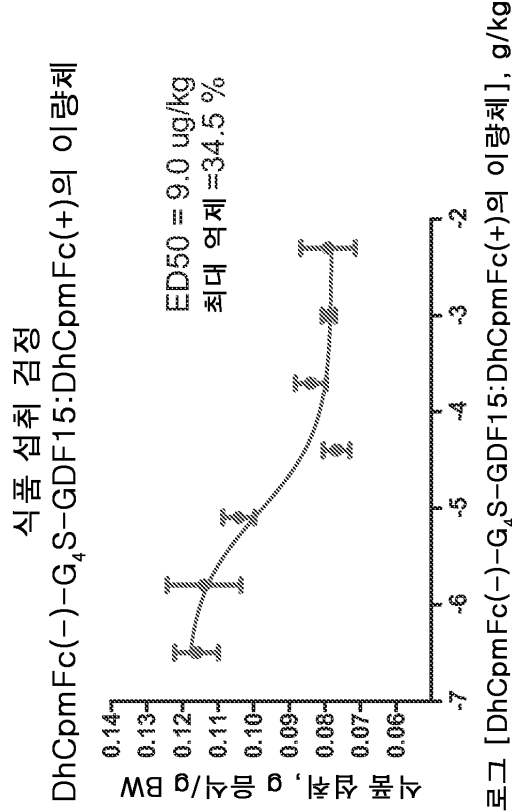
도면15



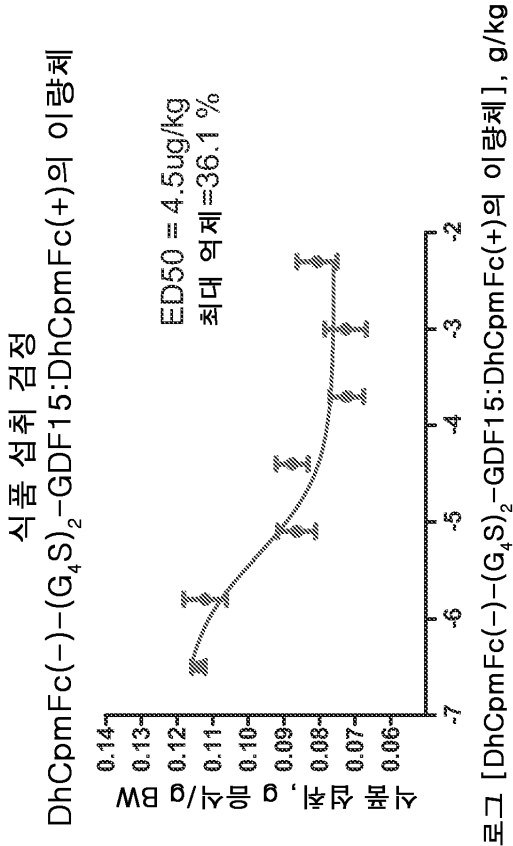
도면16



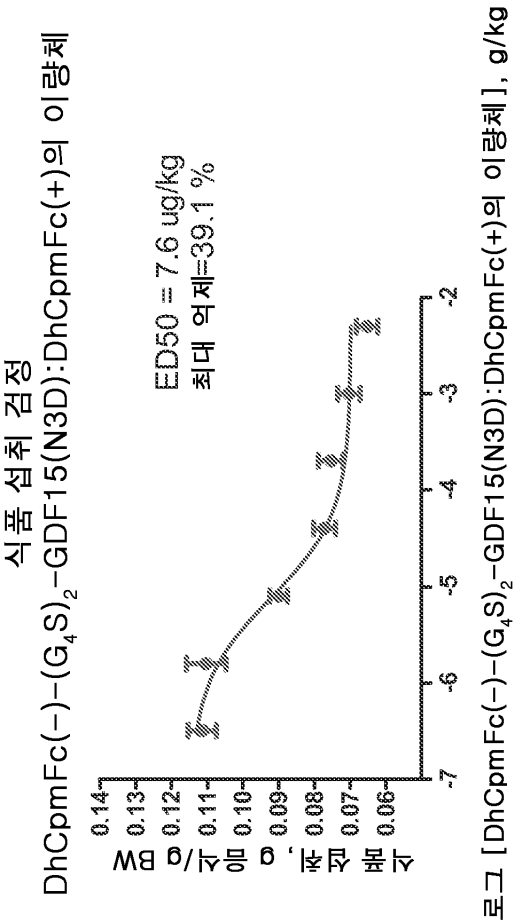
도면17



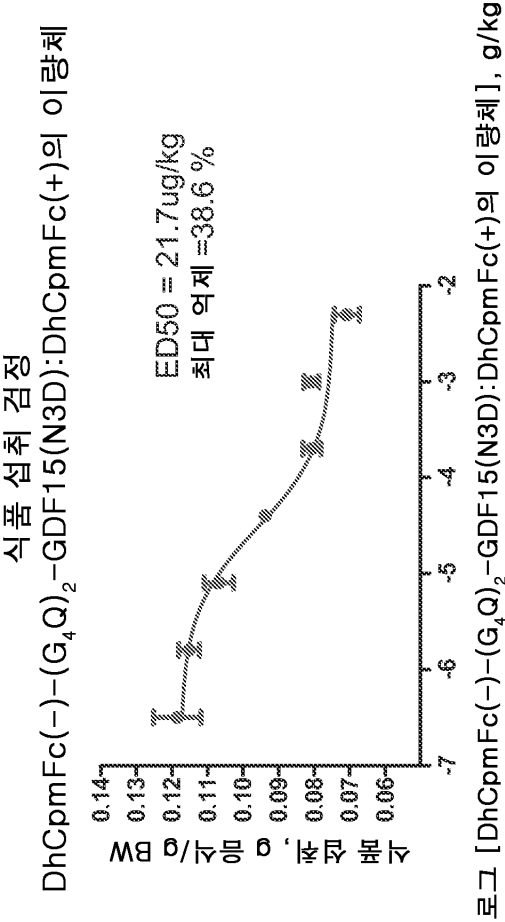
도면18



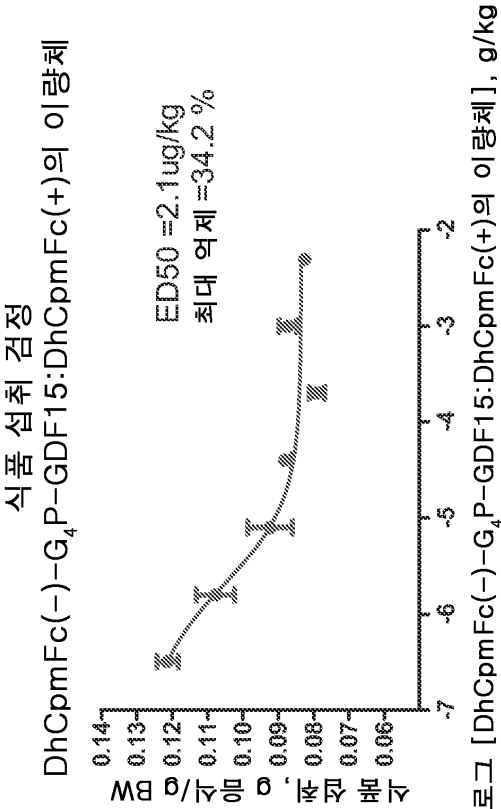
도면19



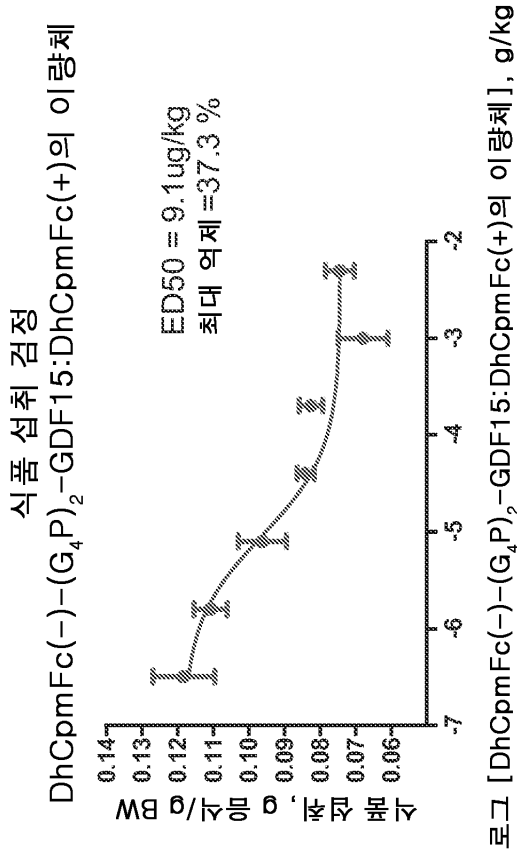
도면20



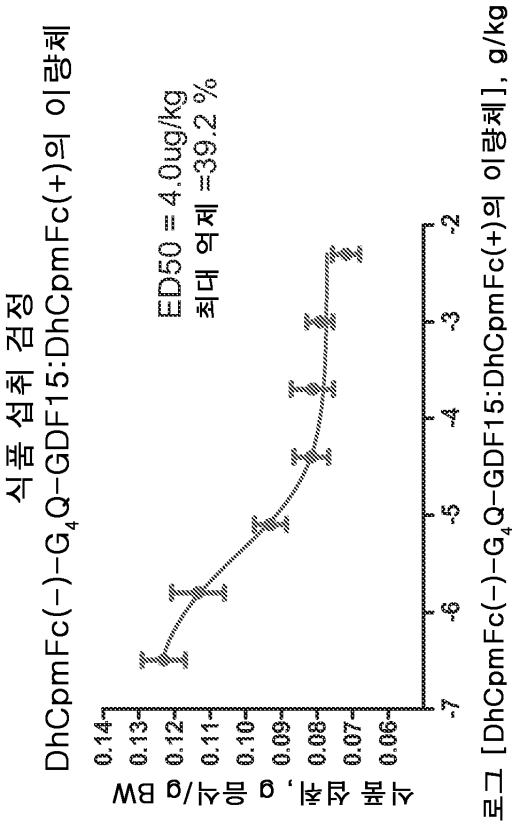
도면21



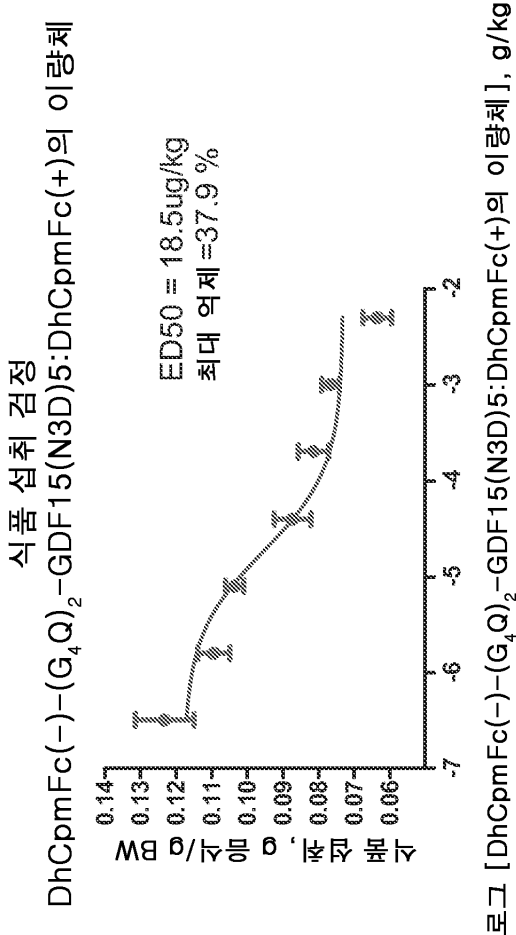
도면22



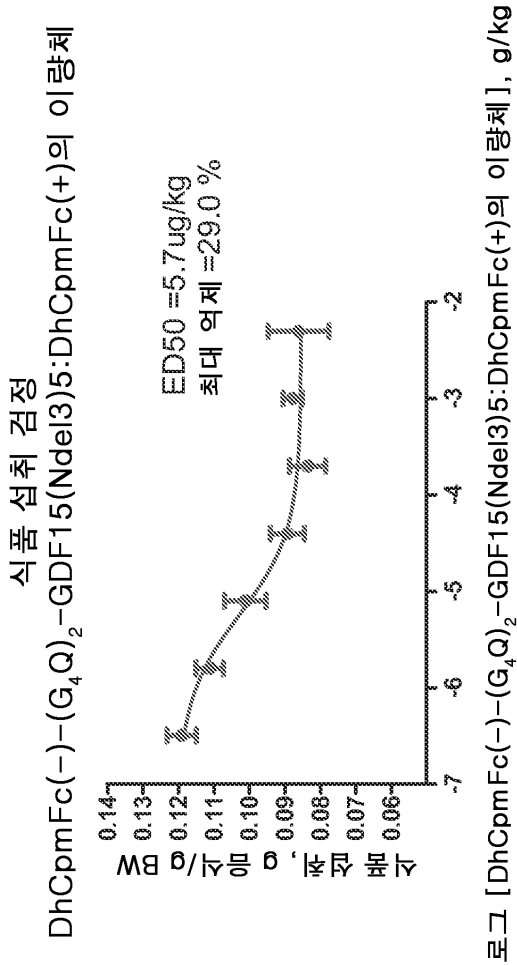
도면23



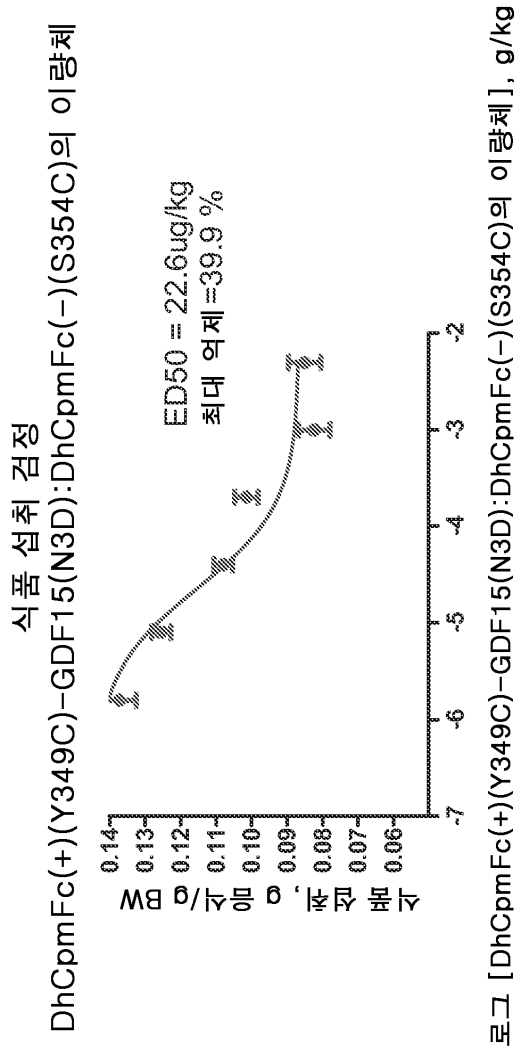
도면24



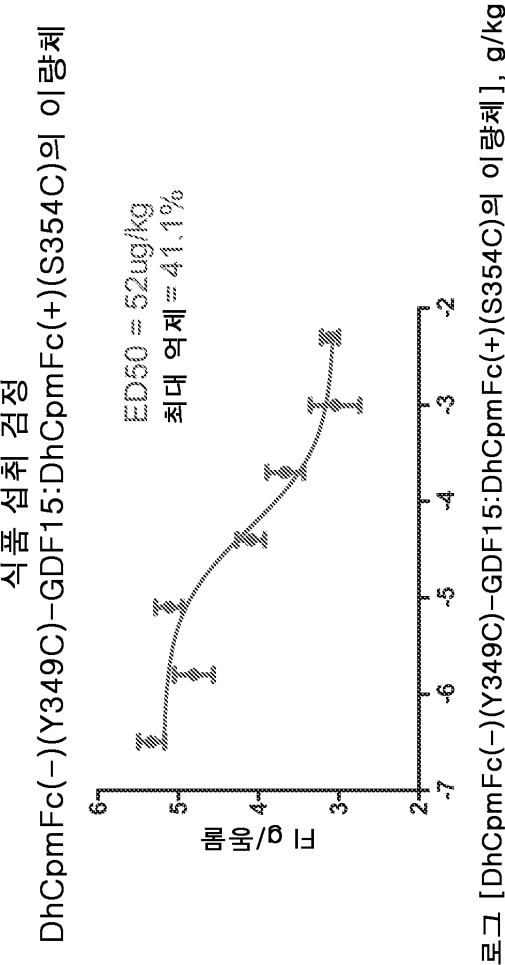
도면25



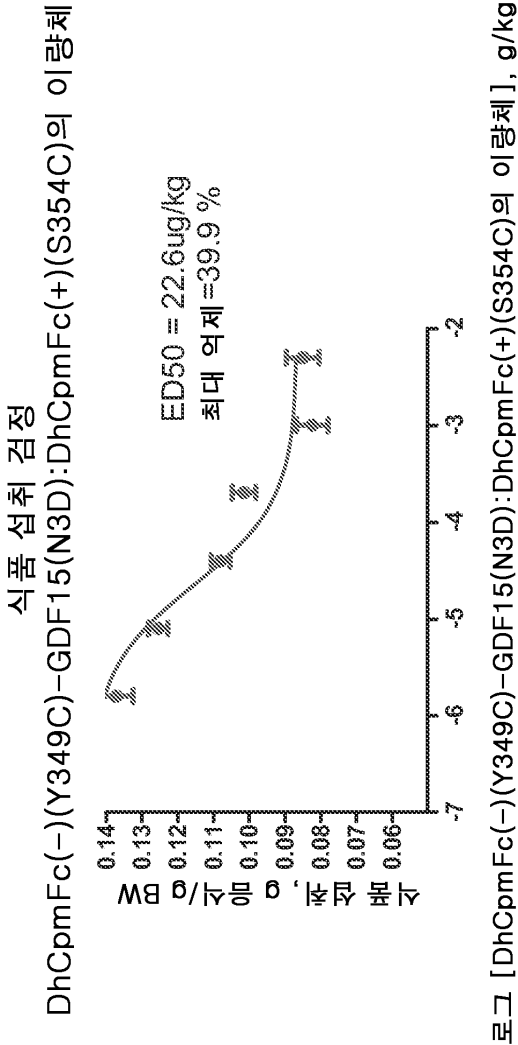
도면26



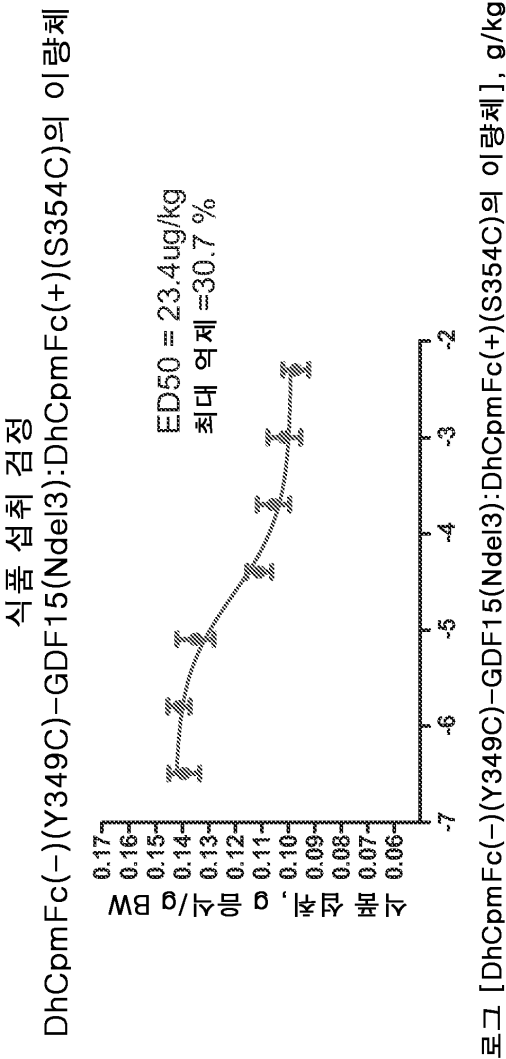
도면27



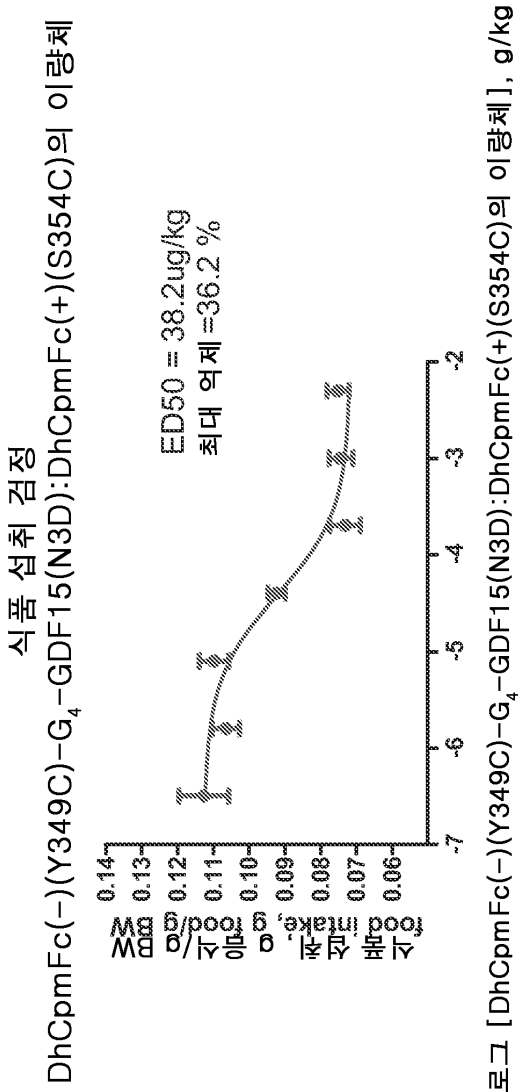
도면28



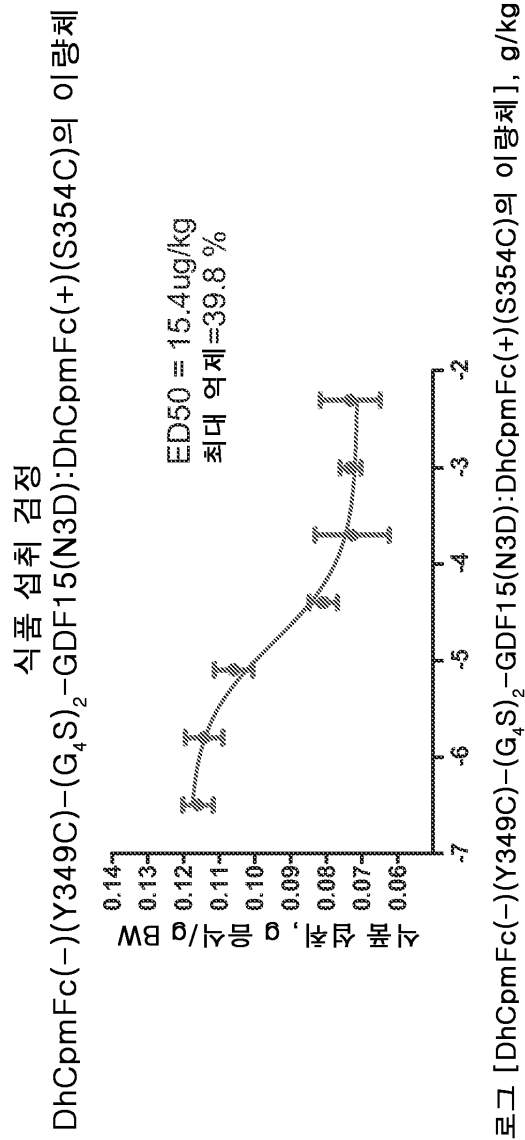
도면29



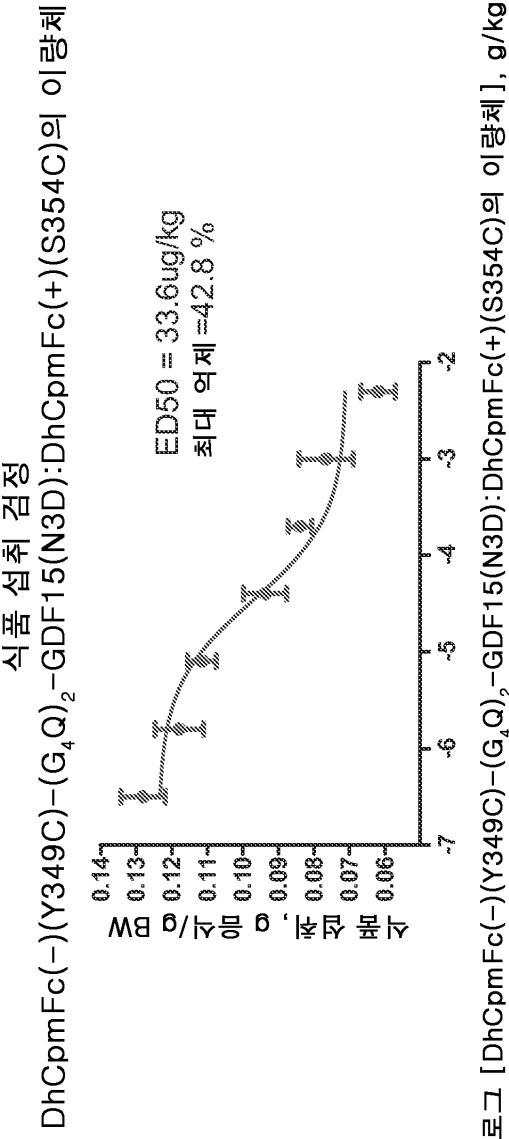
도면30



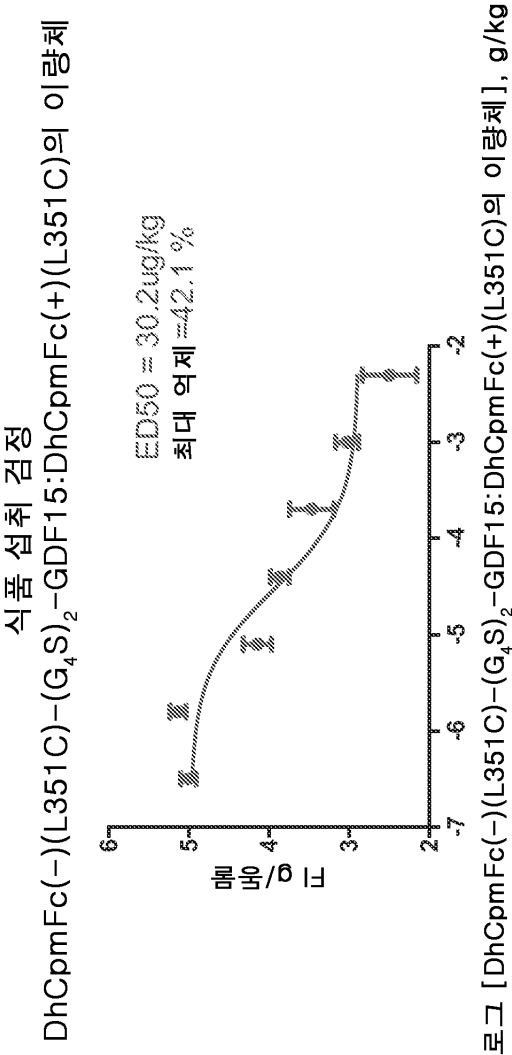
도면31



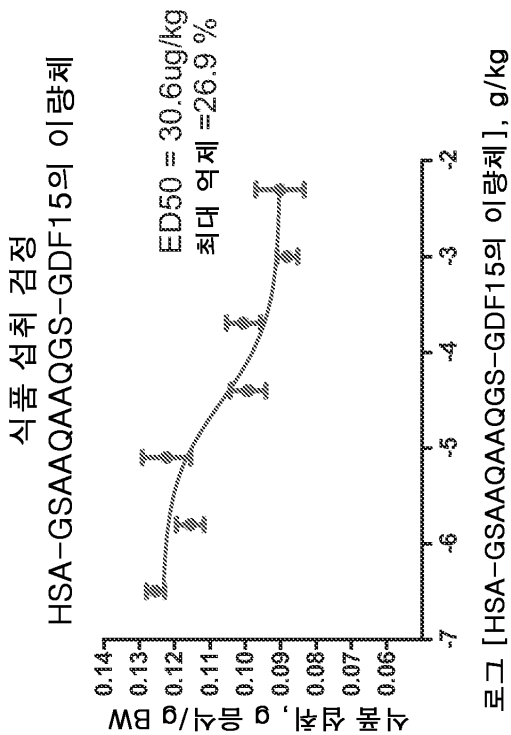
도면32



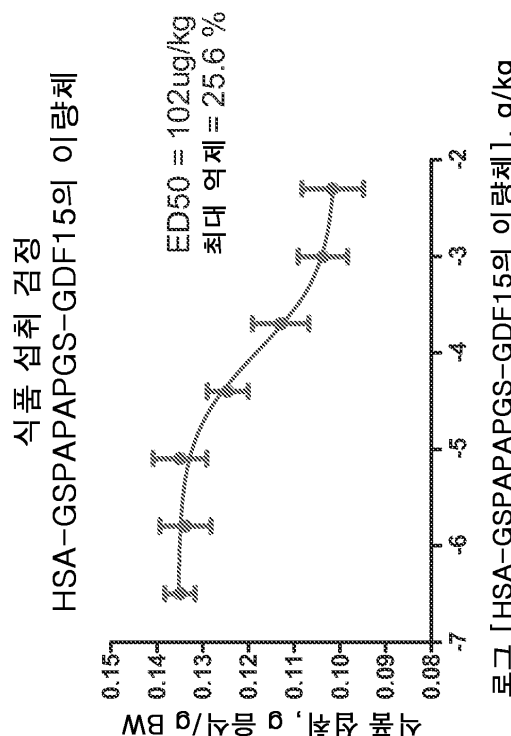
도면33



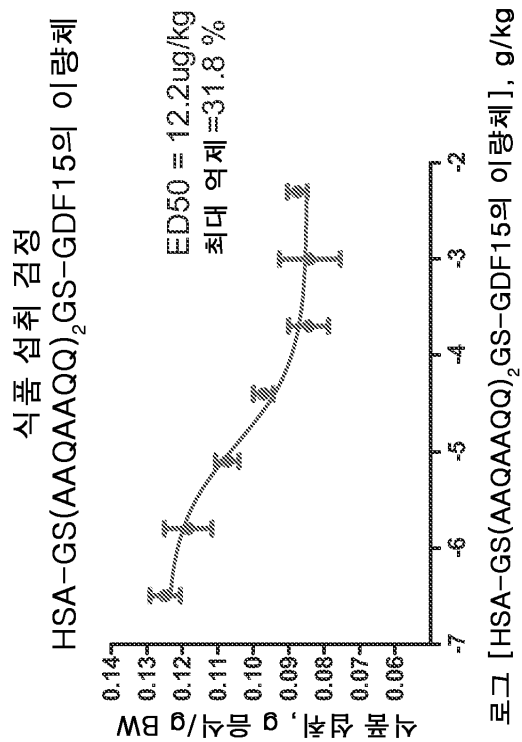
도면34



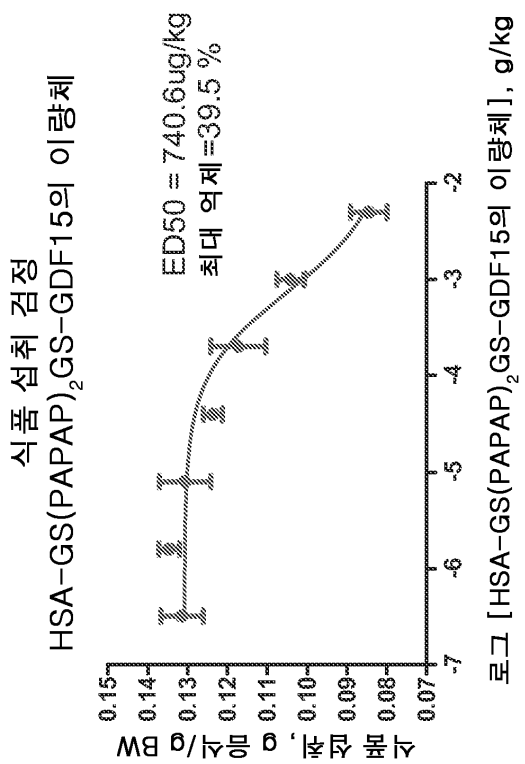
도면35



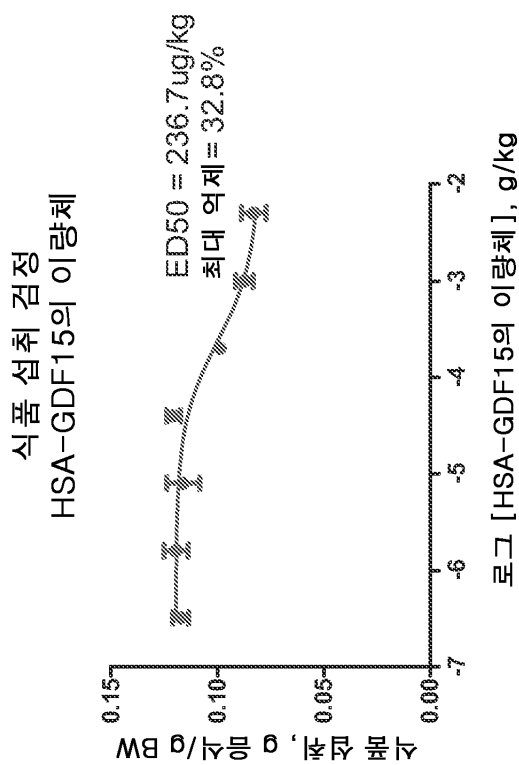
도면36



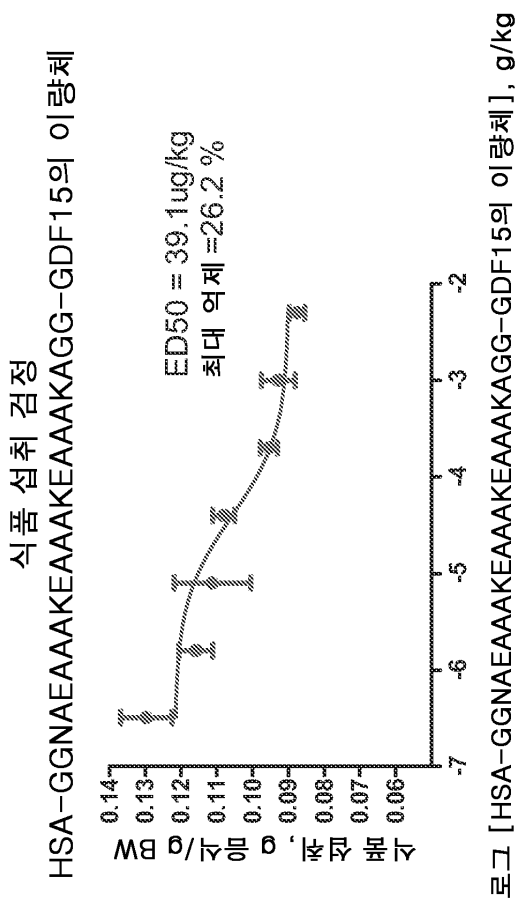
도면37



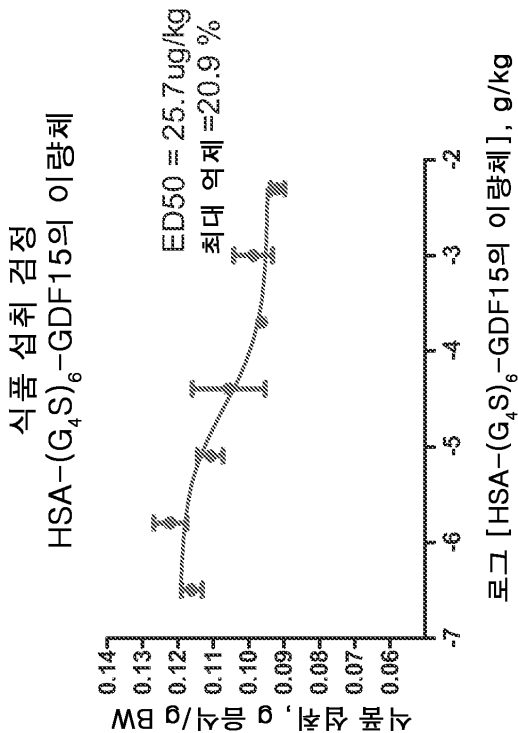
도면38



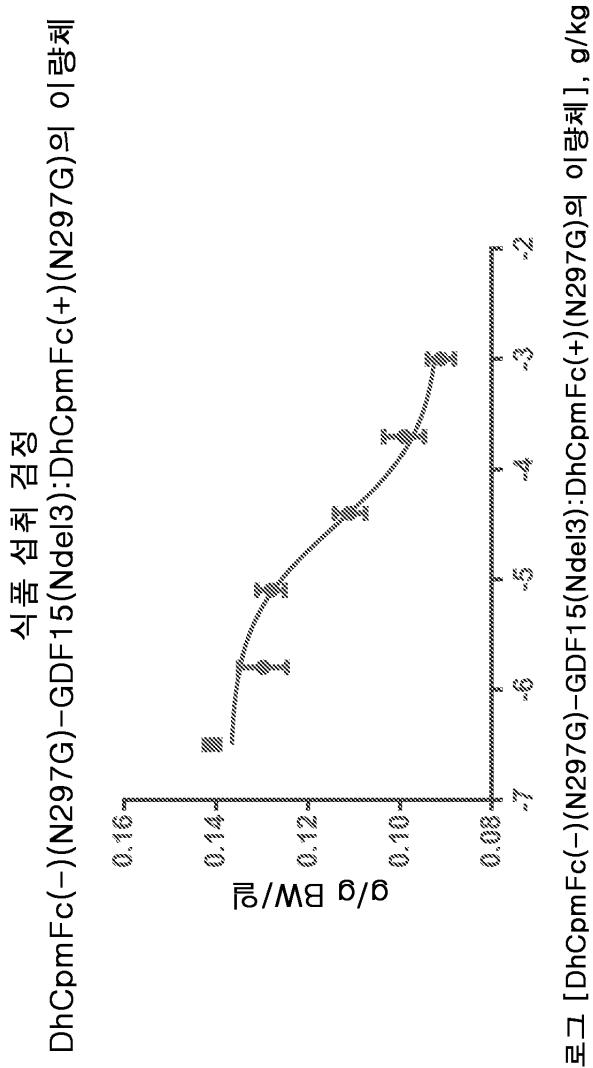
도면39



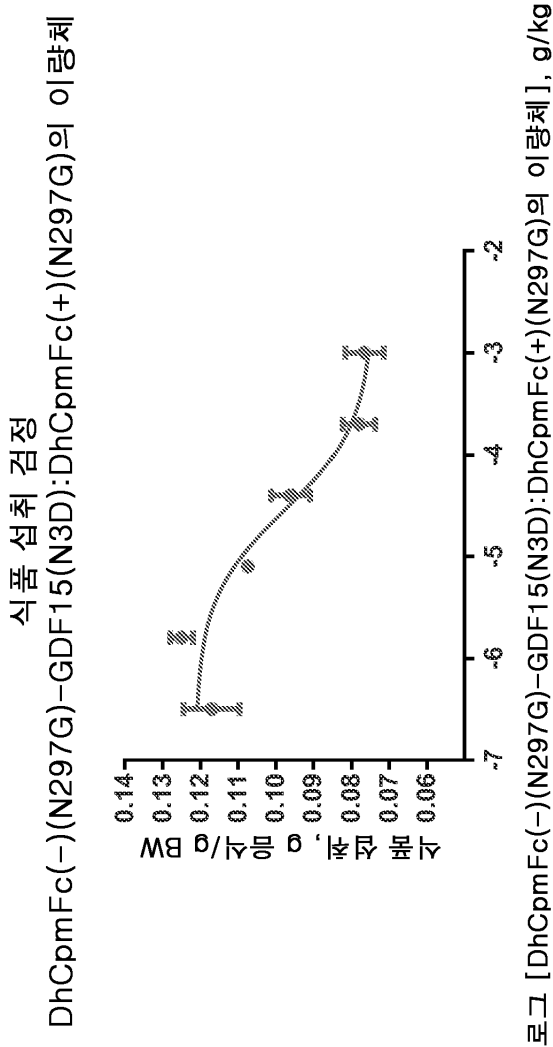
도면40



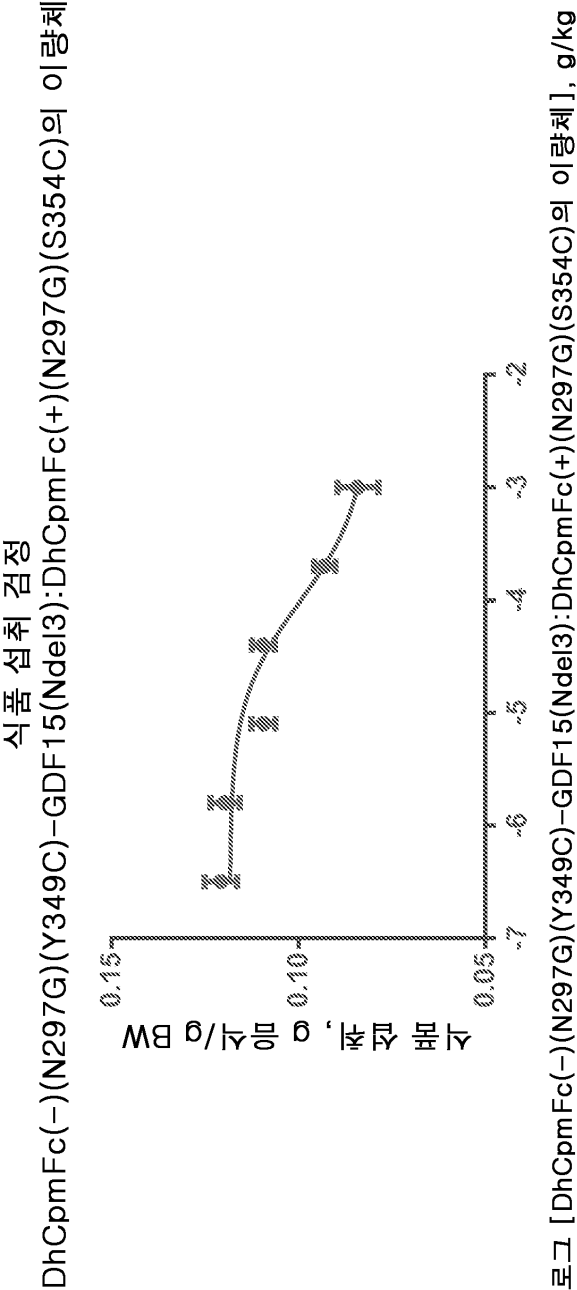
도면41



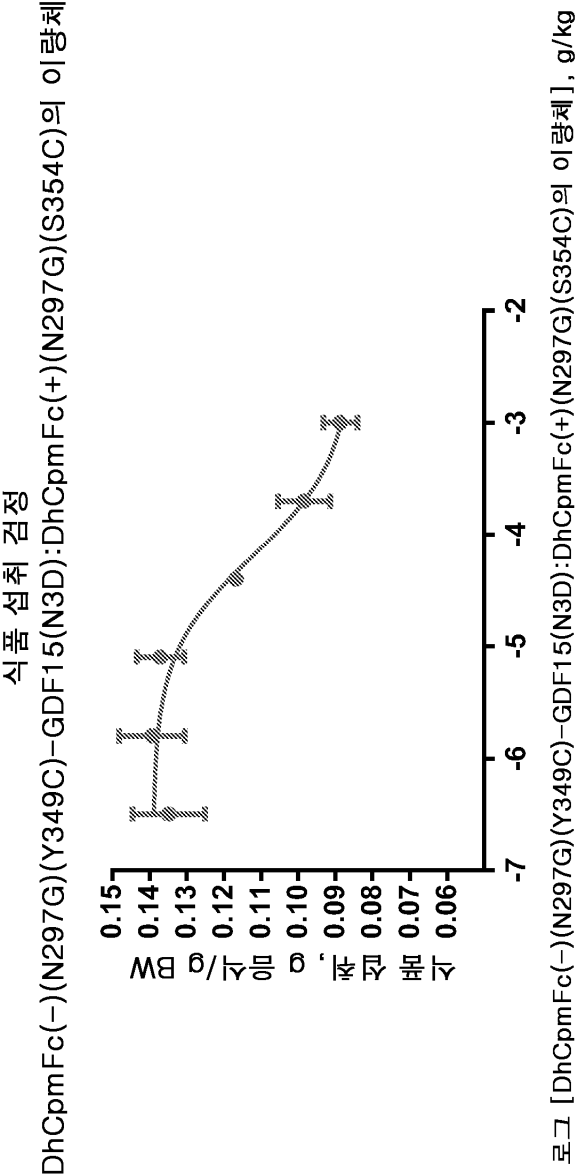
도면42



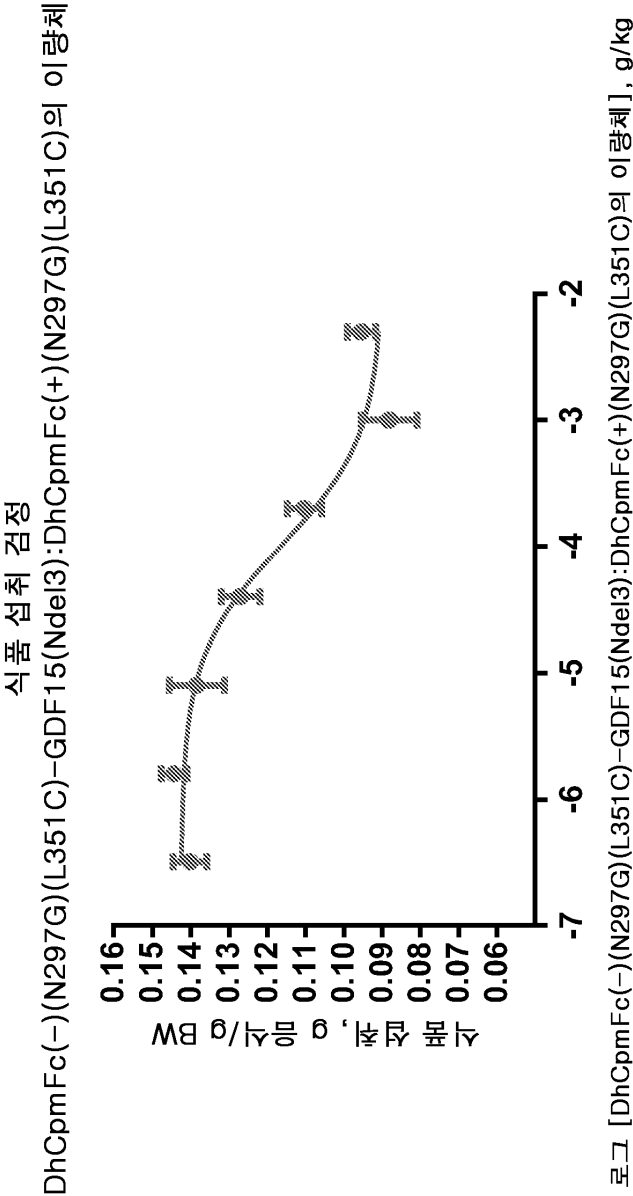
도면43



도면44

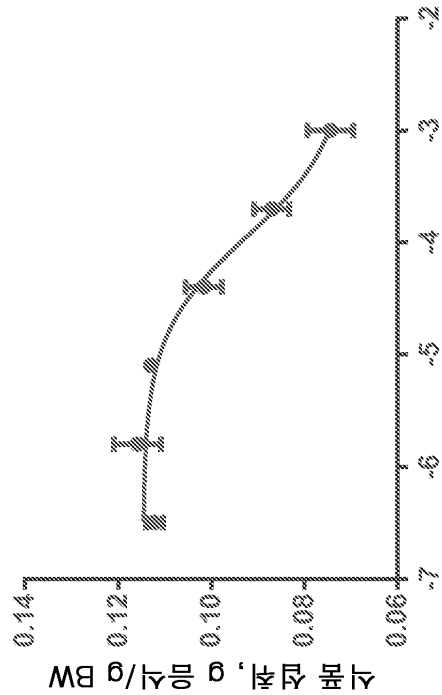


도면45



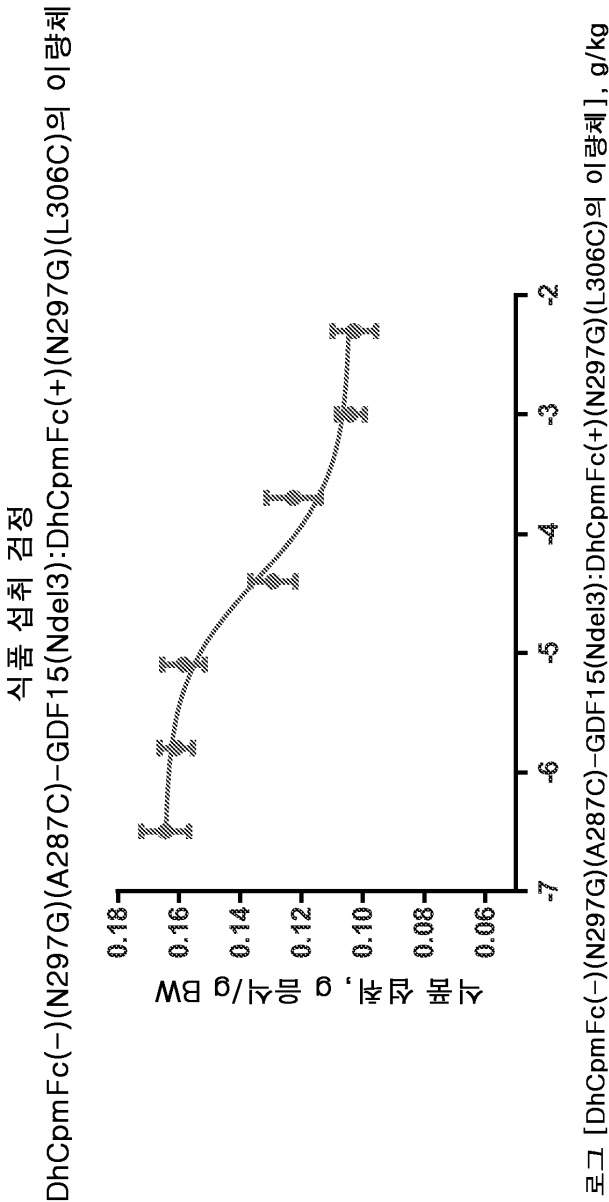
도면46

식품 섭취 검정
DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)의 이량체

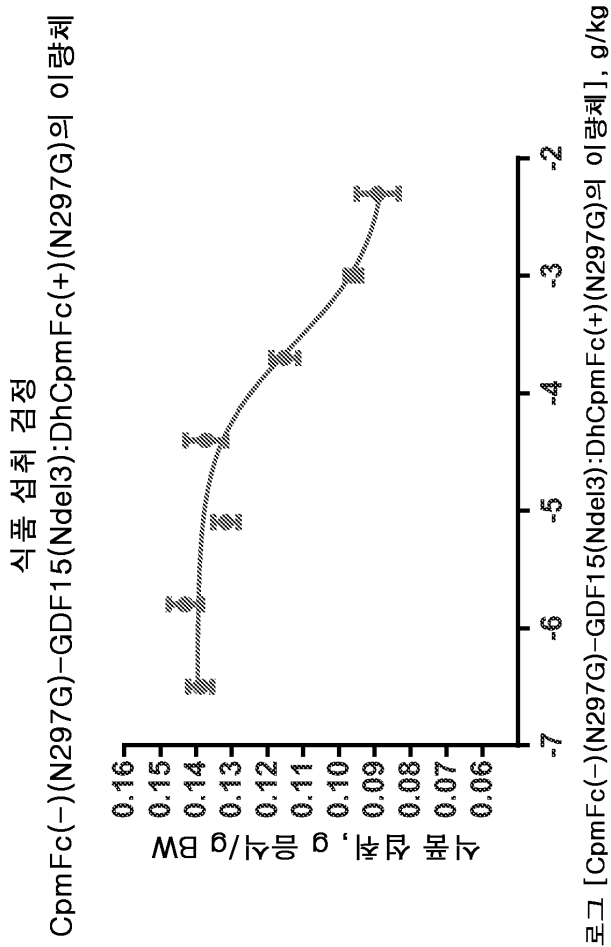


로그 [DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)의 이량체], g/kg

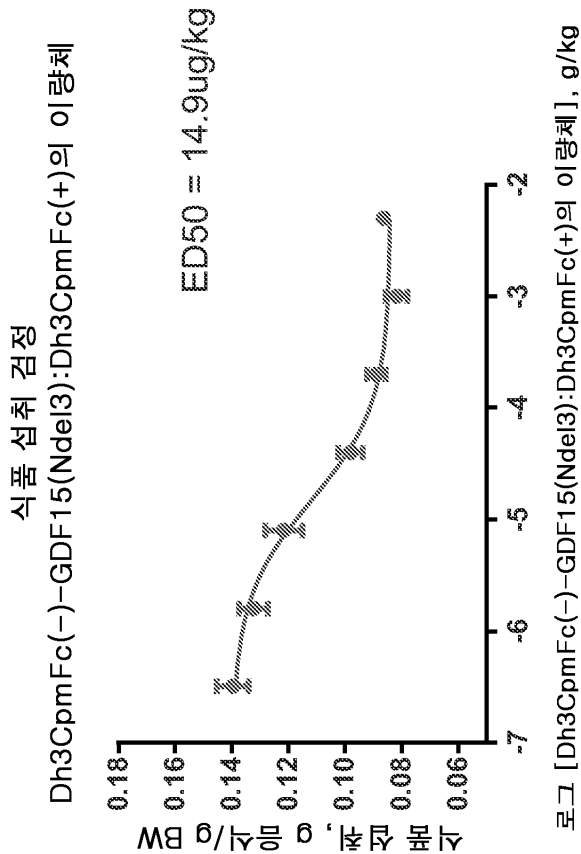
도면47



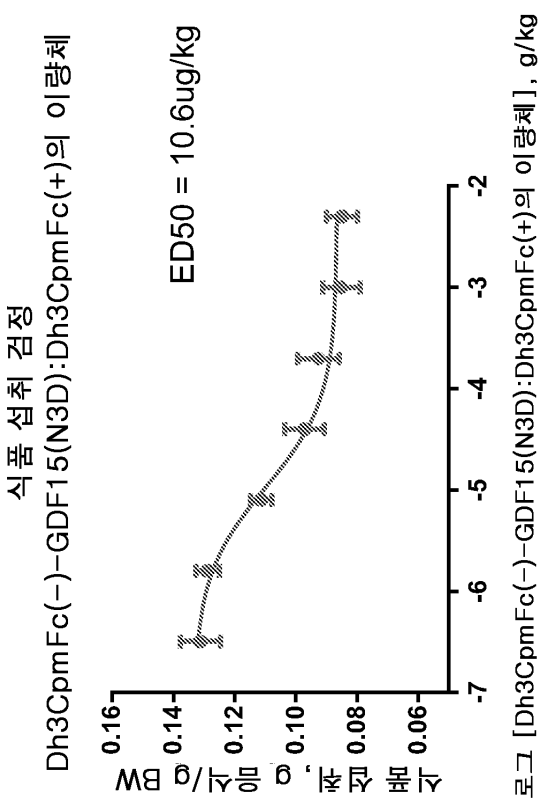
도면48



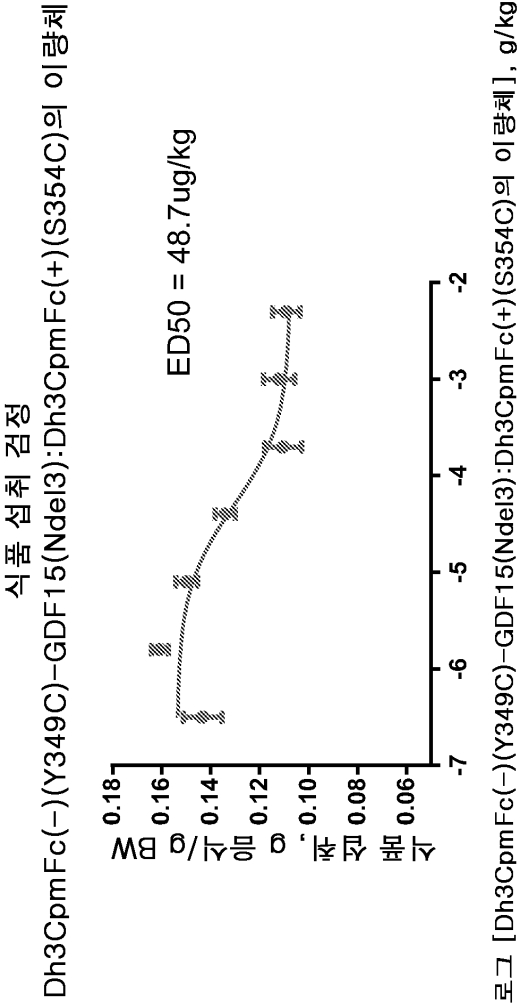
도면49



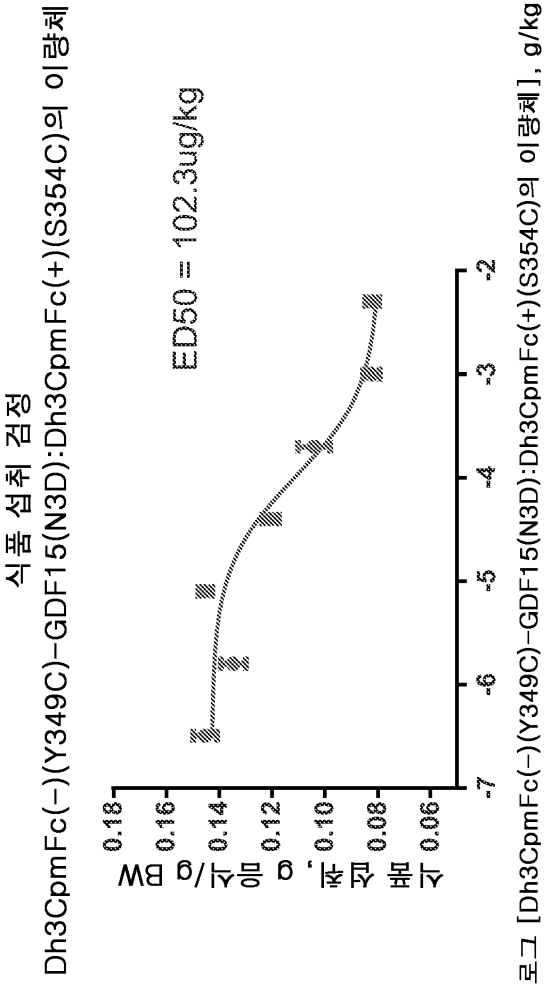
도면50



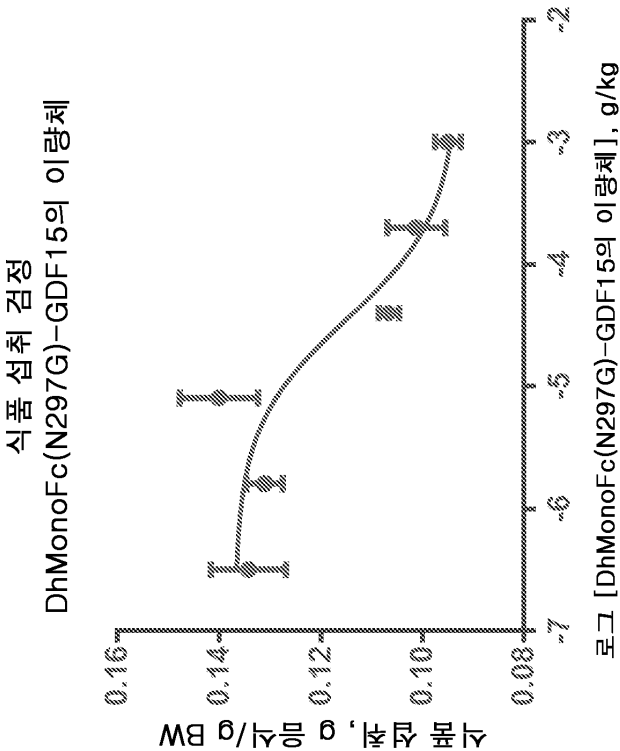
도면51



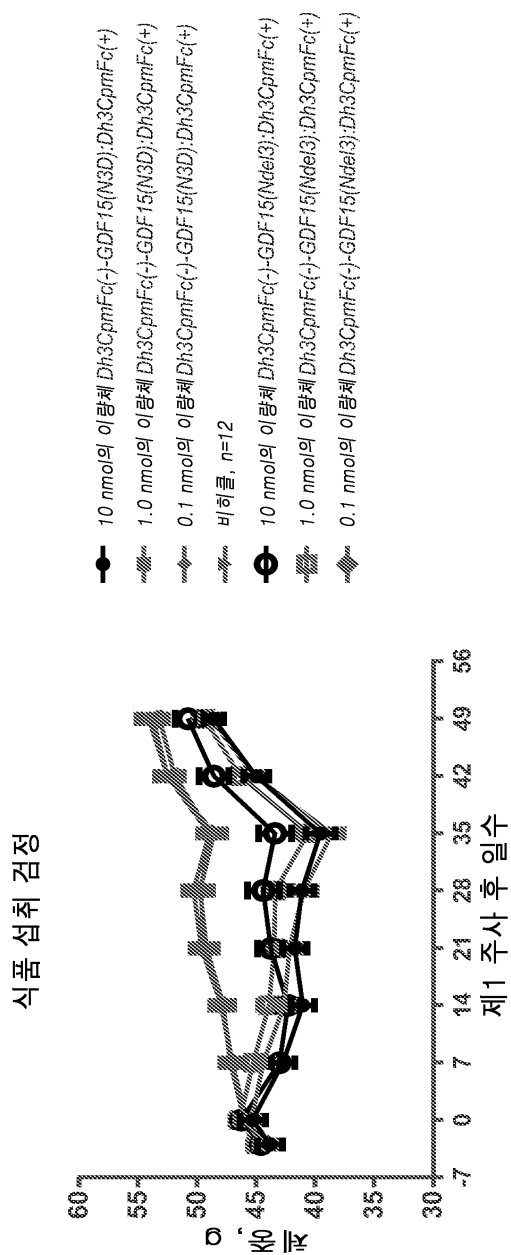
도면52



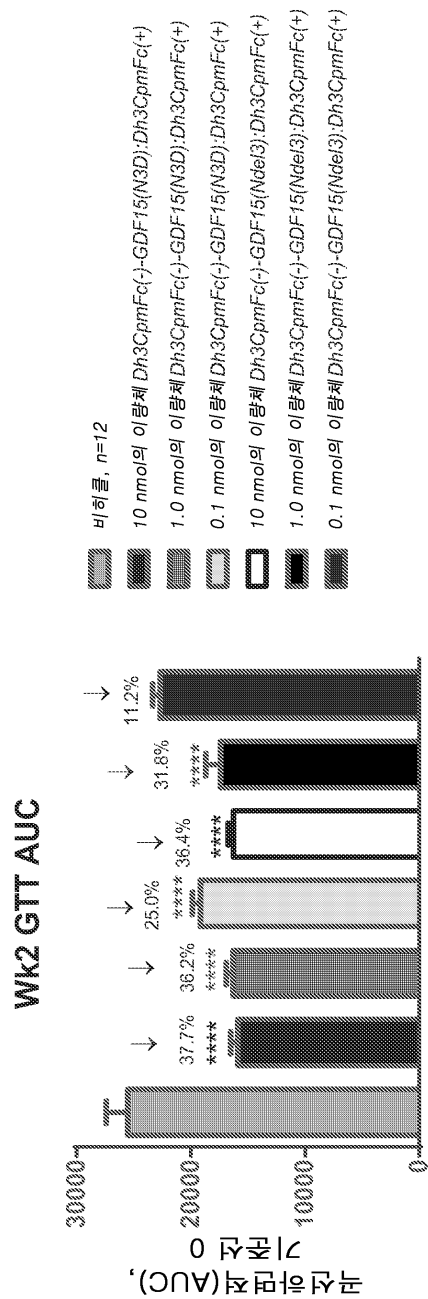
도면53



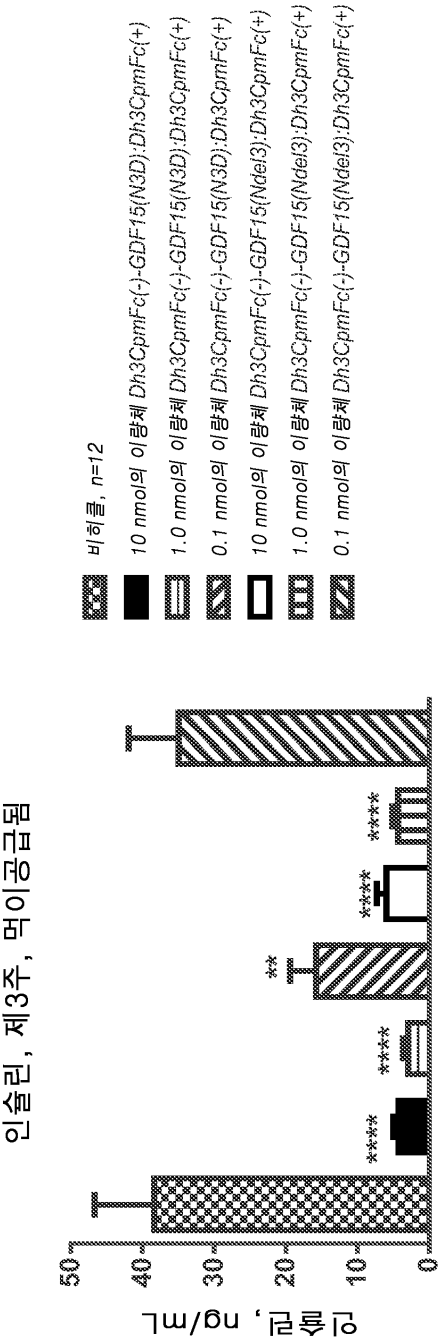
도면54



도면55

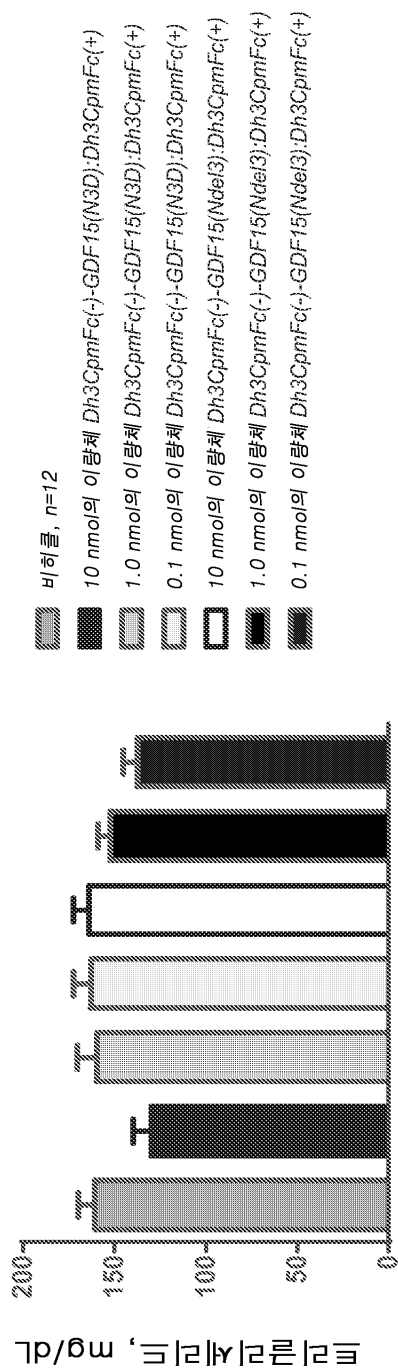


도면56



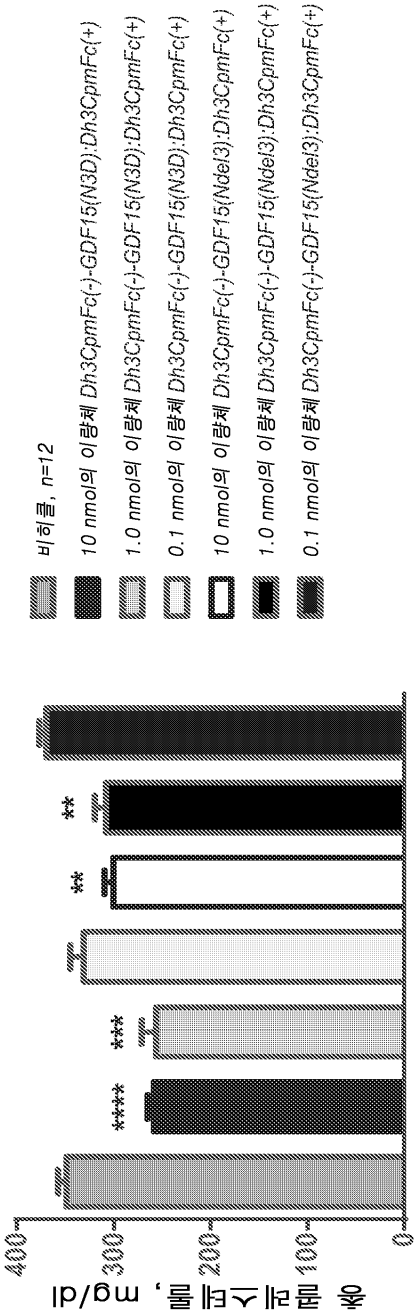
도면57

TG, 제3주, 먹이공급됨



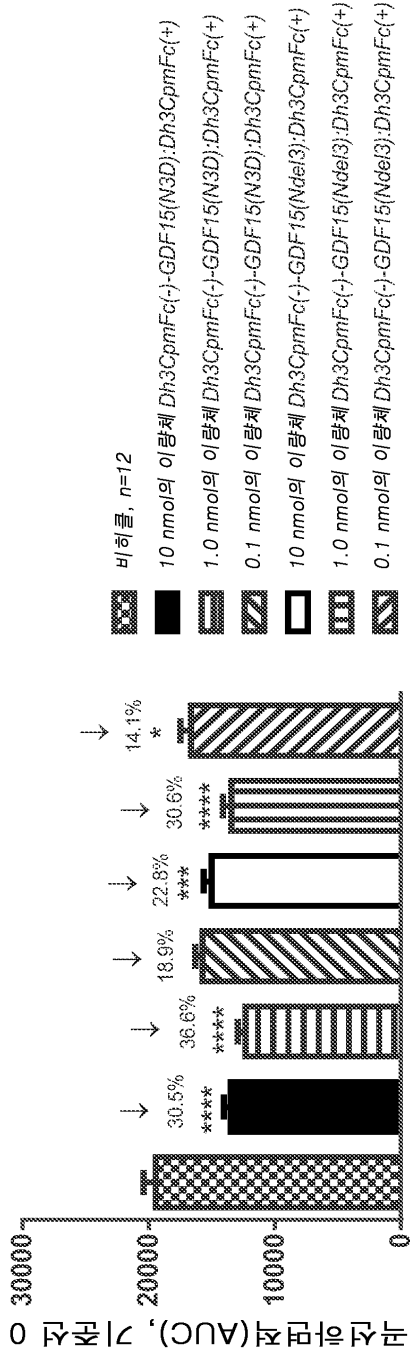
도면58

콜레스테롤, 제3주, 먹이공급됨

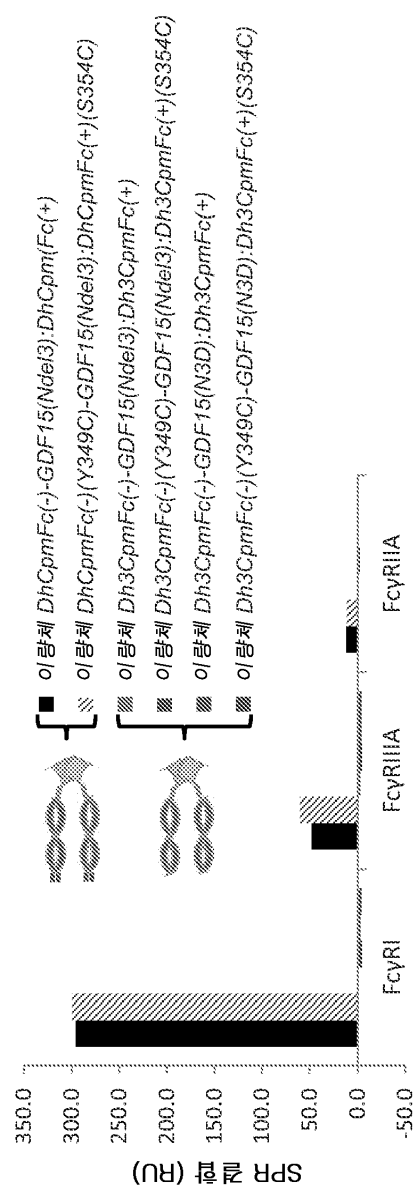


도면59

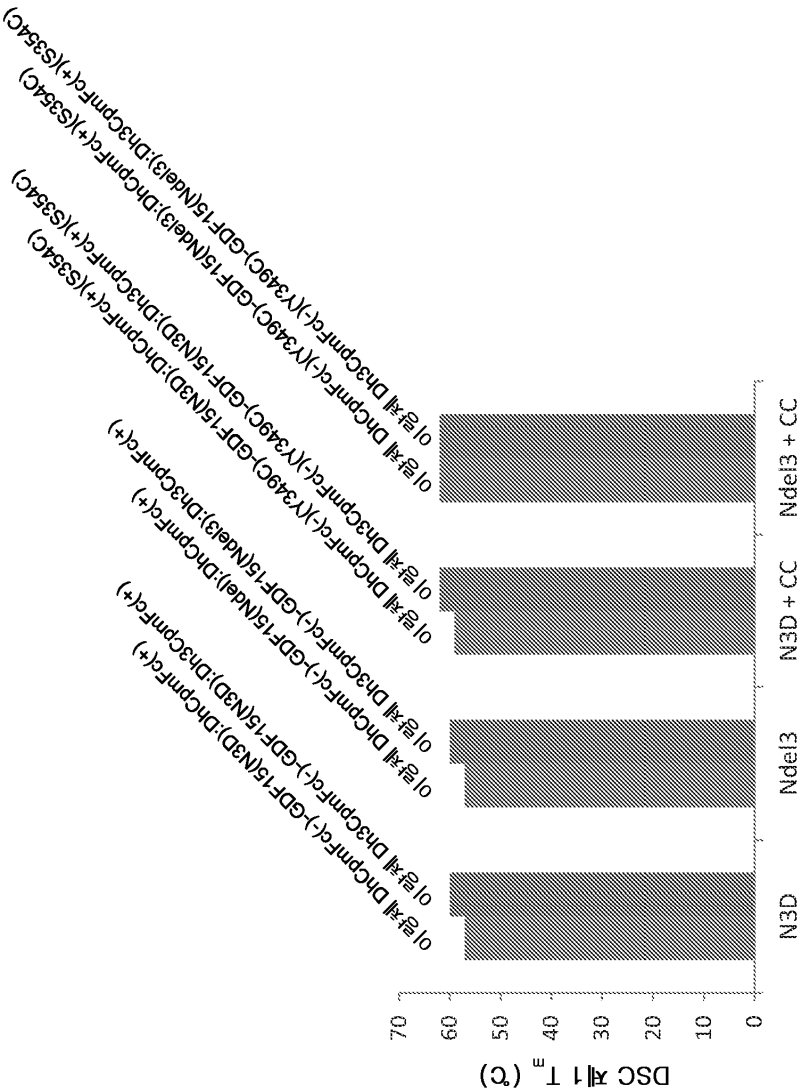
Wk5 GTT AUC



도면60



도면61



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> AMGEN INC.
- <120> GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF-15) CONSTRUCTS
- <130> A-1850-WO-PCT
- <140><141><150> 61/860,723
- <151> 2013-07-31
- <160> 305
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 4
- <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Arg Gly Arg Arg

1

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 2

Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg

1 5

<210> 3

<211> 927

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atgcccgggc aagaactcag gacggtgaat ggctctcaga tgctcctggt gttgctggtg	60
ctctcgtggc tgccgcatgg gggcgccctg tctctggccg aggcgagccg cgcaagtctc	120
ccgggacctc cagagttgca ctccgaagac tccagattcc gagagttgcg gaaacgctac	180
gaggacctgc taaccaggct gcgggccaac cagagctggg aagattcgaa caccgacctc	240
gtcccgcccc ctgcagtccg gatactcacg ccagaagtgc ggctgggacg cggcgccac	300

ctgcacctgc gtatctctcg ggccgccctt cccgaggggc tccccgaggc ctccgcctt	360
caccgggctc tgttccggct gtccccgacg gcgtcaaggt cgtgggacgt gacacgaccg	420
ctgcggcgtc agctcagcct tgcaagacct caggcgcccc cgctgcacct gcgactgtcg	480
ccgccgccgt cgcagtcgga ccaactgctg gcagaatctt cgtccgcacg gccccagctg	540
gagttgcact tgcggccgca agccgccagg gggcgccgca gagcgctgc gcgcaacggg	600
gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgcgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg	660

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 720

atcggcgcggt gcccagacca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc 780

ctgcaccgcc tgaagcccgca cacggtgccca gcgccctgct gcgtgcccgcc cagctacaat 840

cccatgggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 900

ttagccaaag actgccactg catatga 927

<210> 4

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Pro Gly Gln Glu Leu Arg Thr Val Asn Gly Ser Gln Met Leu Leu

1 5 10 15

Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu

20 25 30

Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser

35 40 45

Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val Arg Leu Gly

85 90 95

Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala Leu Pro Glu

100 105 110

Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser

115 120 125

Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln

130 135 140

Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser

145 150 155 160

Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala

165 170 175
 Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg
 180 185 190
 Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
 195 200 205
 Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly

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

275 280 285
 Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
 290 295 300
 Cys His Cys Ile

305

<210> 5

<211> 912

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 5

atggccccgc ccgcgtcca ggcccagcct ccaggcggct ctcaactgag gttcctgctg	60
ttcctgctgc tgttgctgct gctgctgtca tggccatcgc agggggacgc cctggcaatg	120
cctgaacagc gaccctccgg ccctgagtcc caactcaacg ccgacgagct acggggtcgc	180
ttccaggacc tgetgagccg gctgcatgcc aaccagagcc gagaggactc gaactcagaa	240
ccaagtctg acccagctgt ccggatactc agtccagagg tgagattggg gtcccacggc	300
cagctgctac tccgcgtcaa ccgggcgtcg ctgagtcagg gtctccccga agcctaccgc	360
gtgcaccgag cgctgctcct gctgacgccg acggcccgcc cctgggacat cactaggccc	420
ctgaagcgtg cgctcagcct ccggggaccc cgtgctcccg cattacgcct gcgcctgacg	480

ccgcctccgg acctggctat gctgccctct ggccggcacgc agctggaact gcgcttacgg 540
gtagccgccc gcagggggcg ccgaagcgcg catgcgcacc caagagactc gtgccactg 600

ggtcgggggc gctgctgtca cttggagact gtgcaggcaa ctcttgaaga cttgggctgg 660
agcgactggg tgctgtcccc gcgccagctg cagctgagca tgtgcgtggg cgagtgtccc 720
cacctgtatc gtcgccgaa cagcatgcg cagatcaaag cagcctgca tggcctgcag 780
cctgacaagg tgctgtcccc gtgctgtgtc cctccagct acaccccggt ggttcttatg 840
cacaggacag acagtgggtg gtcactgcag acttatgatg acctggtggc ccggggctgc 900
cactgcgctt ga 912

<210> 6

<211> 303

<212> PRT

<213> Mus sp.

<

400> 6

Met Ala Pro Pro Ala Leu Gln Ala Gln Pro Pro Gly Gly Ser Gln Leu

1 5 10 15

Arg Phe Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Trp Pro

20 25 30

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu

65 70 75 80

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu

85 90 95

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu

115 120 125

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala

130 135 140

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr
 145 150 155 160
 Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu
 165 170 175
 Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala
 180 185 190

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

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser
 260 265 270
 Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser
 275 280 285
 Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala
 290 295 300

<210> 7

<211> 840

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

ctgtctctgg ccgaggcgag ccgcgcaagt ttcccgggac cctcagagtt gcactccgaa 60

gactccagat tccgagagtt gcggaaacgc tacgaggacc tgctaaccag gctgcggggc 120

aaccagagct gggaagattc gaacaccgac ctctgcccg cccctgcagt ccggatactc 180

acgccagaag tgcggctggg atccggcggc cacctgcacc tgcgtatctc tcgggccgcc 240

cttcccagg ggctccccga ggctccccgc cttcaccggg ctctgttccg gctgtccccg 300

acggcgtaaa ggtcgtggga cgtgacacga ccgctgcggc gtcagctcag ccttgcaaga 360

ccccaggcgc ccgcgtgca cctgcgactg tcgccccgc cgtcgcagtc ggaccaactg 420

ctggcagaat ctctgtccgc acggccccag ctggagttgc acttgcggcc gcaagccgcc 480

agggggcgcc gcagagcgcg tgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 540

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 600

ctgtgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcctcggcg cgtgcccag ccagttccgg 660

gcggcaaaca tgcacgcga gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 720

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 780

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcatatga 840

<210> 8

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Leu Ser Leu Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu

1 5 10 15

Leu His Ser Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Leu Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val

50 55 60

Arg Leu Gly Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala

65 70 75 80

Leu Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe

85 90 95

Arg Leu Ser Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu

100 105 110

Arg Arg Gln Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu

115 120 125

Arg Leu Ser Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser

130 135 140

Ser Ser Ala Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala

145 150 155 160
 Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu
 165 170 175
 Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
 180 185 190

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

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
 260 265 270
 Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 275

<210> 9

<211> 816

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 9

tcgcaggggg acgccctggc aatgcctgaa cagcgaccct ccggccctga gtcccaactc 60
 aacgccgacg agctacgggg tcgcttccag gacctgtgta gccggctgca tgccaaccag 120
 agccgagagg actcgaactc agaaccaagt cctgaccag ctgtccgat actcagtcca 180
 gaggtgagat tggggtccca cggccagctg ctactccgcg tcaaccgggc gtcgctgagt 240

cagggtctcc ccgaagccta ccgcgtgcac cgagcgtgc tctgtgtgac gccgacggcc 300
 cgccctggg acatcactag gccctgaag cgtgcgtca gcctccgggg acccctgtct 360
 cccgcattac gcctgcgcct gacgccgcct ccggacctgg ctatgtgcc ctctggcggc 420
 acgcagctgg aactgcgtt acgggtagcc gccggcaggg ggccgccaag cgcgcatgcg 480
 caccaagag actcgtgccc actgggtccg gggcgctgct gtcacttgga gactgtgcag 540
 gcaactcttg aagacttggg ctggagcgac tgggtgctgt ccccgcgcca gctgcagctg 600

agcatgtgcg tgggcgagtg tccccacctg tatcgctccg cgaacacgca tgcgcagatc 660

aaagcacgcc tgcattggcct gcagcctgac aaggtgcctg ccccgctgtg tgtccctcc 720

agctacaccc cgggtggttct tatgcacagg acagacagtg gtgtgtcact gcagacttat 780

gatgacctgg tggccccggg ctgccactgc gcttga 816

<210> 10

<211> 271

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu

35 40 45

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu

50 55 60

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser

65 70 75 80

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu

85 90 95

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala

100 105 110

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr

115 120 125

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu

130 135 140

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala

145 150 155 160

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu

165 170 175

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

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

<210> 11

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

gcgcgcaacg gggaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 60

cgcgctcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa 120

gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 180

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgccctg ctgcgtgccc 240

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca cgggggtgtc gctccagacc 300

tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcataatga 339

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg

1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp

20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
 35 40 45
 Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
 50 55 60
 Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro

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

<210> 13

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

atgagcgcgc atgcgcaccc aagagactcg tgcccactgg gtccggggcg ctgctgtcac 60

ctggagactg tgcaggcaac tcttgaagac ttgggctgga gcgactgggt gttgtccccg 120

cgccagctgc agctgagcat gtgcgtgggc gagtgtcccc acctgtatcg ctccgcgaac 180

acgcatgcgc agatcaaagc acgcctgcat ggctgcagc ctgacaaggt gcctgccccg 240

tgctgtgtcc cctccagcta caccgccgtg gttcttatgc acaggacaga cagtgggtgtg 300

tcactgcaga cttatgatga cctggtggcc cggggctgcc actgcgcttg a 351

<210> 14

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

Met Ser Ala His Ala His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Cys Cys His Leu Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly
 20 25 30
 Trp Ser Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys
 35 40 45
 Val Gly Glu Cys Pro His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln
 50 55 60

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

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 17

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1

5

10

15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 19

<211> 1047

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

gcacctgaac tectgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtgagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgtggtg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
 tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg 780
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840
 atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 900
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgccg gcgccttgc gcgtgcccgc cagctacaat 960
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 20

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly
225 230 235 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 21

<211

> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

```
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag      180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc      300
```

```
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgtacacc      360
ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgagctg cgcgggtcaaa      420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac      480
tacaagacca cgcctccgtg gctggactcc gacggctcct tcttctcgt cagcaagctc      540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag      600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga          654
```

<210> 22

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1           5           10           15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
           20           25           30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
           35           40           45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
           50           55           60
```

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

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

180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 23

<211> 1046

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 60

tcattgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc 120

ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 180

cgcgaggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgcacc 240

aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc 300
ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgaccaccc 360
tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag 420
gtttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 480

acgacaccac gcctcccgtg ctggactccg acggtcctt cttctctat agcgacctca 540
ccgtggacaa gaggcaggtg cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg 600
ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga ggtggtggat 660
ccggaggcgg tggaagcgga ggtggtggat ctggaggcgg tggaagcgcg cgcaacggag 720
accactgtcc gctcgggccc gggcgttctg gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgtctg 780
aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca 840
tcggcgctg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcatc aagacgagcc 900

tgcaccgct gaagcccac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgc agctacaatc 960
ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtgctg ccagacctat gatgacttgt 1020
tagccaaaga ctgccactgc atatga 1046

<210> 24

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
	85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
	115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
	130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
	145	150	155
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
	195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
	210	215	220
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly			
	225	230	235
Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val			
	245	250	255
Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro			
	260	265	270
Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe			
	275	280	285
Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu			
	290	295	300
Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn			
	305	310	315
			320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

Ala Arg Asn Gly Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
1 5 10 15
Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
20 25 30

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

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105 110

<210> 26

<211> 1047

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 26

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180

ccgctggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgcctccgtg gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga	720
gacgactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg	780
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc	840
atcggcgcgt gcccgagcca gtcccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc	900
ctgcaccgcc tgaagcccca caggtgcca gcccctgct gcgtgcccgc cagctacaat	960
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg	1020

ttagccaaag actgccactg catatga	1047

<210> 27

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 27

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

1	5	10	15

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

20	25	30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
210	215	220
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly		
225	230	235
Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val		
245	250	255
Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro		
260	265	270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 28

<211

> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

225 230

<210> 29

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50

55

60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Ser Pro Gly

225

<210> 30

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 31

<211> 1833

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

ggaggtggag agcgcaaatt ttctgtcgag tgccaccgt gccagcacc acctgtggca 60

ggaccgtcag ttttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc 120

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 180

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa aaccacggga ggagcagttc 240

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcttc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggctctccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgaggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta cccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 540

atgctggact ccgacggctc cttcttcttc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatcatg aggtctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggaggtggcg gtagcgttga cggaggttca 720

ggtggcggcg gaagcgttgg aggaggttca gagcggaaat ccagcgttga atgtctccg 780

tgcctgtctc caccgtcgc ggggcctagt gtcttcttt tccctccaaa accaaaggat 840

acactgatga tcagccggac ccccgaggtt acgtgcgtcg tcgtcgatgt ctcccacgag 900

gatccagagg tccaattcaa ctggtacgtg gacggggtcg aggtgcataa tgcaaagaca 960

aagccacggg aagagcagtt taactctact ttccgcgtgg tttctgtgt gaccgtggtg 1020

caccaagatt ggctcaacgg caaggagtac aagtgaagg taagcaataa ggggctccct 1080

gccccattg agaagactat ctccaagaca aaggacagc cacgcgagcc acaagtctat 1140

acactcccc ctccccgca agaaatgacc aagaatcagg ttagcctgac atgcttggtt 1200
aagggtttct acccctctga catagccgtg gagtgggaga gcaatggaca accagagaac 1260
aactacaaga ccacccacc catgctggat agcgacggtt cattctttct gtatagtaag 1320
cttaccgtgg acaagtcccg gtggcaacaa ggaaatgtct tttcatgctc tgtgatgcac 1380

gaggccttgc ataatacta tactcagaag agcttgagcc tcagccccgg atctggaggt 1440
ggcggatccg ggggcggtgg aagcggaggt ggtggatcgg gaggcggtgg aagcgcgcg 1500
aacggcgacc actgtccgt cgggcccga cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg 1560
tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc 1620
atgtgcatcg gcgctgccc gagccagttc cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag 1680
acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg gtgccagcgc cctgctgctg gcccccagc 1740
tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc gacaccgggg tgcgctcca gacctatgat 1800

gacttgtag ccaaagactg ccactgcata tga 1833

<210> 32

<211> 610

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

225

230

235

240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val

245

250

255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260

265

270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275

280

285

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

290

295

300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

305

310

315

320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val

325

330

335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly
465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
500 505 510

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
515 520 525

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
530 535 540

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
545 550 555 560

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
565 570 575

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr

580 585 590
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 595 600 605

Cys Ile

610

<210> 33

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

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

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

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

145 150 155 160
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

 165 170 175
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

 180 185 190
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 195 200 205
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 210 215

<210> 34

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 20 25

<210> 35

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 35

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 36

<211> 1809

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

ggcgggtggag ctccgccggt ggctggaccc tcagtgttcc tctttccacc gaagccgaag	60
gacaccctta tgattagccg gaccccagag gtcacttgcg tcgtcgtgga cgtgtcccat	120
gaggatcccc aagtgcagtt taactgggtat gtggacggag tggagggtcca taacccaag	180
accaagccaa gggaagaaca gttcaatagc accttccggg tgggtgccgt gctcaccgtg	240
gtgcatcaag actggctgaa tggcaagag tacaatgta aggtgtcaaa caaggggctc	300
ccagccccta ttgaaaagac catctcaaag actaaggac agccacgcga acctcaagtg	360
tataccctcc cgccttcacg cgaagaaatg actaagaatc aggtcagcct tacttgtctg	420
gtcaagggtc tctacccgag cgacattgca gtcgaatggg agagcaatgg tcagccagag	480
aataactaca agaccactcc tcccatgctt gatagcgatg gaagcttttt cctttacagc	540
aagcttactg tggataagtc tcgctggcaa cagggaaatg tgttcagctg ttcagtgatg	600
catgaagcac tccacaatca ttacaccag aagtcactca gcctctcacc cggaggagga	660
ggcgggttctg gtggaggagg gtctggaggt ggaggagcgc gcggaggcgg gtctggcgggt	720
ggtgggtctg agaggaagtc atcagtggaa tgcccacat gccctgctcc tcccgtggcc	780
ggtccgagcg tgtttctctt cccacctaaag cccaaggaca ctctgatgat ctacaggact	840
ccggaagtga cttgtgtggt ggtggacgtg tctcatgagg acctgaagt gcagttcaac	900
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagttc	960
aattccacct ttgcgtggt gagcgtcctg accgtcgtgc accaggactg gcttaacgga	1020
aaggaataca agtgcaaggt gtccaacaaa ggccttccag ctccattga gaaaaccatc	1080
tctaaaacta aggttcaacc aagggaaccc caagtctaca ccttccctcc gtctagagaa	1140
gagatgacca aaaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggatttta cccctcagac	1200
atcgccgtgg agtgggaaag caacggacag cccgaaaaca actataagac tacccctcct	1260
atgctggact cagacggatc tttcttctc tatagcaagc tctgtgtgga caaatccaga	1320
tggcaacaag ggaatgtgtt ctcatgcagc gtgatgcagc aggtctttca caaccactat	1380
accagaaga gctgtctct ttcacctggt tccggagggt gtgggagcgg agggggtgga	1440
tcagggtggt gaggggtccgg aggcggagga tccgcacgga atggcgacca ctgtccactg	1500
ggacccgaa gatgttgtcg cctccacacc gtgaggcct ctctggagga ccttggtggtg	1560
gccgactggg tctgtcacc tcgggaggtc caagtcacca tgtgtatcgg agcctgcccc	1620
agccaattca gagcagcaaa tatgcacgca cagattaaga ccagcctgca tcggcttaaa	1680
cctgatactg tgccggtcc tttgttcgtg ccagatctt acaaccgat ggtgctgac	1740
cagaaaaccg ataccggtgt ctccctccag acttacgac acctccttgc aaaggactgc	1800

cattgcatc

1809

<210> 37

<211> 591

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Gly Gly Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

165 170 175

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

180 185 190
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

195 200 205
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

225 230 235 240
Gly Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

450 455 460
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala

465 470 475 480
Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu

485 490 495
His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val

500 505 510
Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro

515 520 525
Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu

530 535 540
His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala

545 550 555 560
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser

565 570 575
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

580 585 590

<210> 38

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 39

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 40

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 40

Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Thr His Leu
 20

<210> 41
 <211> 1053
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 41

gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60
 ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

 ccagaggtea agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacaaaa 180
 ccccggaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtccac 240
 caggactggc ttaatggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaagcc cctccccgt 300
 cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360
 ctgcctccga gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420
 ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480
 tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600
 gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgg atccggttct 660
 gctactggtg gttccggctc cgtcgcaagc tctggttcag gcagtgcgac tcatctggca 720
 cggaacgggg accattgtcc cctgggacct ggtcgggtgt gccggcttca caccgtcaga 780

gcctctctgg aggaccttgg atgggctgat tgggtgctga gccctcggga ggtgcaagtc 840
accatgtgca tcggggcctg ccctagccag ttccgcgcag ccaacatgca cgctcagatc 900
aaaacctctc ttcacagact gaagcccgac accgtgccag caccttgctg tgtgccggcc 960

tcttataacc ccatggtcct cattcagaaa accgacaccg gagtgcact tcagacttac 1020
gatgacctcc tggccaagga ctgccactgc ata 1053

<210> 42

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly

210 215 220

Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Leu Ala

225 230 235 240

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu

245 250 255

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val

260 265 270

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro

275 280 285

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu

290 295 300

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala

305 310 315 320

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser

325 330 335

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

340 345 350

<210> 43

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc	60
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat	120
ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaacaaaa	180
ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat	240
caggattggc tgaacggcaa agaataataa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg	300
ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc	360
ctgccgccga gccgcgaaga aatgacaaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa	420
ggcttttatt cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac	480
tatgatacca ccccgccggt gctggatagc gatggcagct tttttctgta tagcgatctg	540
accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa	600
gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcaa a	651

<210> 44

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1			5				10						15		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20				25						30		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
			35				40						45		
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
			50				55						60		
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
65							70							75	80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

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

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

<210> 45

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc	360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttccteta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660

gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcggt gcccagacca gttccgggag gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccgga cacggtgccca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 46

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 47

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 48
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 48
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

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

 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165	170	175	
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
210	215		
<210> 49			
<211> 984			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 49			
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60		
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120		
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180		
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240		
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300		
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagagccc gagaaccaca ggtgtacacc	360		
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420		
ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480		
tacgacacca cgctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540		
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag	600		
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga	660		
gacctgtgc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg	720		
gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcccacggg aggtgcaagt gacctgtgc	780		
atcggcgcgt gcccagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc	840		
ctgcaccgcc tgaagccga caggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaa	900		
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg	960		

ttagccaaag actgccactg cata

984

<210> 50

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
 305 310 315 320
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 325

<210> 51

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaac caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
 ccccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360
 ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacaagacca cgctcccggt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 52

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg

1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp

20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys

35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro

65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val

85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

100 105 110

<210> 53

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgctggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
gtctctgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660
gacctgtgc cgtctgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc 780
atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc 840
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 54

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 55

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr

1 5 10 15
Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
20 25 30
Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
35 40 45
Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
50 55 60
Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr

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

<210> 56

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccg tctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacgtcc gcgcgtcgt ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgcctgc tgcgtgccc ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 57

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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

245 250 255
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
260 265 270
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala

275 280 285
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
290 295 300
Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305 310 315 320
Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 58
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 58
Gly Gly Gly Gly
1
<210> 59
<211> 996
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 59
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgctgcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgacctgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacgggtc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 60

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

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

 305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

330

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

<210> 62

<211> 1002

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
tccgcgcga acggagacca ctgtccgtc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720
gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaateccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag 960

acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 63

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 65

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cttgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gtcttcgaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 66

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys

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

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 290 295 300
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 305 310 315 320
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 325 330 335
 Cys Ile

<210> 67

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 67

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggctttatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720
tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900
gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 68

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

Gly Gly Gly Gly Pro

1 5

<210> 70

<211> 999

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggcca agttcaactg gtacgtggac ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgtgca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cccgccgcga acggagacca ctgtccgctc gggccccggc gttgtgccc tctgcacacg 720

gtccgcgcgt cgttgggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgctgtcccc agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaateccat ggtgtcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag 960

acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcata 999

<210> 71

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Ala Arg Asn

210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr

225 230 235 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser

245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln

260 265 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg

275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr

290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln

305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325 330

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 72

Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro

1 5 10

<210> 73

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
cctggaggcg gtggaccagc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc	720
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg	780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg	840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca	900
gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc	960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga	1017

<210> 74

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20	25	30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly		
210	215	220
Gly Pro Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys		
225	230	235
Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala		
245	250	255
Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly		
260	265	270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
 275 280 285
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 305 310 315 320
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 325 330 335
 Cys Ile

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Gln

1 5

<210> 76

<

211> 1002

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
 cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
 ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctccgtg gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

actgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtgggtgga 660

caggcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgctgccccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgctgaag ccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 960

acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 77

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Ala Arg Asn
210 215 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
225 230 235 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
245 250 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
260 265 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
275 280 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

330

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly Gly Gln

1 5 10

<210> 79

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 79

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgtgagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtaaac tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
cagggaggcg gtggacaggc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgcctgtct gcgtgccgcg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga 1017

<210> 80

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

Cys Ile

<210> 81

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcgagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc	720
tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg	780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg	840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca	900
gcgcctgct gegtcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc	960
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata	1014

<210> 82

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 82

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys

290 295 300
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335
Cys Ile

<210> 83

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
cagggaggcg gtggacaggg agaccactgt ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg	720
cacacggtcc gcgcgtcgtt ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg	780
gagggtgaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcggagcc agttccgggc ggcaaacatg	840
cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccttgc	900
tgcgtgcccc ccagctacaa tcccatggtg ctcatcctaa agaccgacac cggggtgtcg	960

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata

1005

<210> 84

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
305 310 315 320
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330 335

<210> 85

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215

<210> 86

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215
<210> 87
<211> 984
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 87

```
gccccagagc tgcttgggtg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc      60
ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat      120
ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtgggaag tgcataacgc caagacaaaa      180
ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgtccac      240
caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgt      300
cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc      360
ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag      420
```

```
ggctttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac      480
tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg      540
accgtggaca agagccgtg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag      600
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgc gcgcgacgga      660
gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg      720
gaagacctgg gctggggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc      780
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc      840
```

```
ctgcaccgcc tgaagccga cacggtgcc ggcacctgct gcgtgcccgc cagctacaat      900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg      960
ttagccaaag actgccactg cata                                          984
```

<210> 88

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 88

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 89

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gtctgtcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 90

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 91

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
210	215		
<210> 92			
<211> 984			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 92			
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60		
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120		
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180		
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240		
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300		
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc	360		
ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa	420		
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480		
tacgacacca cgcctccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540		
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600		
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga	660		
gacctgtgc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg	720		
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc	780		
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc	840		
ctgcaccgcc tgaagccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat	900		
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg	960		
ttagccaaag actgccactg cata	984		
<210> 93			
<211> 328			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

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

305 310 315 320
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 94

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

gcccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagacaaa 180

ccccggaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaagcc cctccccgt 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggctttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtc aa atggccagcc cgagaataac 480
 tacaaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540
 accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 95

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
 cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgctccctgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gacctgtgc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg 720
 gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc 780
 atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaactgc acgcgcagat caagacgagc 840
 ctgcaccgcc tgaagcccga caggtgcca gcgccctgct gcgtccccgc cagctacaat 900
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 96

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

305 310 315 320
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 325

<210> 97

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa	420
ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc 540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660
ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacgggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720
ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780
tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840
ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900
ctcattcaaa agaccgacac cgggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960
gactgccact gcata 975

<210> 98

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro

210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu

225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met

245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala

260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala

275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys

290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys

305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 99

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgtgcacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg tggaggtggt	660
gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc	720
cgcgctgc tggaagacct gggctgggccc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa	780
gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag	840
atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc	900
gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccgggggtgtc gctccagacc	960
tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata	996

<210> 100

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

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

20	25	30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr		
35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly		
210	215	220
Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val		
225	230	235
Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro		
245	250	255
Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe		
260	265	270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
 275 280 285
 Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
 290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
 305 310 315 320
 Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 325 330

<210> 101

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tagcacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc	720
tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtctg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg	780
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg	840
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca	900

gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

gggggtgtgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 102

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320
Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335
Cys Ile

<210> 103

<211> 1014

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 103

gcacctgaac tctggtgggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaac caaggacacc

60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
 cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
 ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc 300
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcgagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggta gcctgacctg cctgggtcaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgcctccctg gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
 caggaggcgg gtggacaggg gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720
 tgccgtctgc acacggtccg cgctcgtctg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 780
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900
 gcgccttctg gctgccccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960
 ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 104

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr

305 310 315 320
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 325 330 335

Cys Ile

<210> 105

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

 180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

 195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 210 215

<210> 106

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 106

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115	120	125	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
130	135	140	
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
	195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	210	215	
<210> 107			
<211> 1014			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 107			
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc			60
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat			120
ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggctggaag tgcataacgc gaaaacaaaa			180
ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat			240
caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg			300
ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc			360
tgcccgccga gccgcgaaga aatgacaaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa			420
ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac			480
tatgatacca ccccgccgtg gctggatagc gatggcagct tttttctgta tagcgatctg			540
accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa			600

gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgg cggcggcggc 660
 agcggcggcg gcggcagcgc gcgcaacggc gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc 720
 tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg 780
 agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc attggcgcgt gcccagacca gtttcgcgcg 840
 gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc ctgcatcgcc tgaaaccgga taccgtgccg 900
 gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac ccgatgtgc tgattcagaa aaccgatacc 960

ggcgtgagcc tgcagacctg tgatgatctg ctggcgaaag attgccattg catt 1014

<210> 108

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160

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

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

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 290 295 300
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 305 310 315 320
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 325 330 335
 Cys Ile

<210> 109

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 109

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca ggcctctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
tgtcccccac cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctcgggtaa a	651

<210> 110

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 110

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1	5	10	15
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln			
	20	25	30
Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu			
	35	40	45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys			
	50	55	60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu			

65	70	75	80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro			
	85	90	95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu			
	100	105	110
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
	115	120	125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
	130	135	140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
145	150	155	160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
	165	170	175
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
	180	185	190
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
	195	200	205
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
210	215	220	
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
225	230	235	240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
	245	250	255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
	260	265	270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
275	280	285	
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
290	295	300	
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
305	310	315	320

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

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

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

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys

420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys

435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565	570	575	
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu			
580	585		
<210> 111			
<211> 2154			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 111			
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa			60
gccttgggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta			120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa			180
aatttgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt			240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa			300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt			360
gatgtgatgt gacttgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat			420
gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg			480
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca			540
aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt			600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc			660
cagagatttc ccaaagctga gtttgagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttacaaa			720
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt			780
gccaagtata tcttgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa			840
aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct			900
gacttgctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct			960
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat			1020
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc			1080
tgtgccgctg cagatctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt			1140
gtggaagagc ctcagaattt aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag			1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260
 ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaagagtg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaacaacac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
 gctgacgata aggagacctg ctttcccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740
 gccgccttag gcttaggagg tggatgatcc ggaggcgggt gaagcggagg tggatgatct 1800
 ggaggcgggt gaagcgcgcg caacggagac cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc 1860
 cgtctgcaca cgttccgcgc gtcgtggaa gacctgggt gggccgattg ggtgctgtcg 1920
 ccacgggagg tgcaagtgc catgtgcac ggcgctgcc cgagccagtt ccgggcggca 1980

aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040
 ccctgctcgc tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100
 gtgtcgtcc agacctatga tgacttgta gccaaagact gccactgcat atga 2154

<210> 112

<211> 717

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335

 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350
 Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400

 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460

 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn

595 600 605

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr

610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser

625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln

645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg

660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr

675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln

690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

705 710 715

<210>

113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser

1 5

<210> 114

<211> 2121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttgggtg tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt	360
gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420
gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540
aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt	600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt	780
gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa	840
aaacctctgt tggaaaaatc ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct	900
gacttgctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct	960
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat	1020
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc	1080
tgtgccgtg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt	1140
gtggaagagc ctcaaatat aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag	1200
tacaaattcc agaatgcgt attagtctg tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact	1260
ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaagtggt gcagcaaatg ttgtaaacat	1320
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta	1380
tggtgtttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc	1440
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaacata cgttcccaaa	1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
 agacaaatca agaacaacac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740
 gccgccttag gcttaggatc cccagctcca gctccaggaa gcgcgcgcaa cggagaccac 1800

tgtccgctcg ggccccggcg ttgctgcctg ctgcacacgg tccgcgcgtc gctggaagac 1860
 ctgggctggg ccgattgggt gctgtcgcca cgggaggtgc aagtgaccat gtgcatcggc 1920
 gcgtgcccga gccagtccg ggccgcaaac atgcacgcgc agatcaagac gaggctgcac 1980
 cgcctgaagc ccgacacggt gccagcgcgc tctgtcgtgc ccgccagcta caatcccatg 2040
 gtgctcattc aaaagaccga caccgggggtg tcgctccaga cctatgatga cttgttagcc 2100
 aaagactgcc actgcatatg a 2121

<210> 115

<211> 706

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100	105	110	
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His			
115	120	125	
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg			
130	135	140	
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg			
145	150	155	160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala			
165	170	175	
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser			
180	185	190	
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
195	200	205	
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
210	215	220	
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
225	230	235	240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
245	250	255	
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
260	265	270	
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
275	280	285	
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
290	295	300	
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
305	310	315	320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
325	330	335	
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
340	345	350	

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365

 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430

 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro
 580 585 590
 Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys

595 600 605
Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
610 615 620

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
625 630 635 640
Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
645 650 655
Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
660 665 670
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
675 680 685

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
690 695 700

Cys Ile

705

<210> 116

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser

1 5 10

<210> 117

<211> 2136

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

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

<400> 117

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttgggtg tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt	360
gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420
gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540
aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt	600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg ctggaatgtg ctgatgacag ggcggacctt	780
gccaaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa	840
aaacctctgt tggaaaaatc ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct	900
gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct	960
gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat	1020
tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc	1080
tgtgccgctg cagatctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt	1140
gtggaagagc ctcaaatat aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag	1200
tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact	1260
ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaacat	1320
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta	1380
tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc	1440
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa	1500
gagtttaagt ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacacttgc tgagaaggag	1560
agacaaatca agaacaacac tgcaacttgt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca	1620
aaagagcaac tgaagcgtg tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag	1680
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag	1740
gccgccttag gcttaggatc ccagctcca gctccaccg cacctgcccc tggaaagcgcg	1800

cgcaacggag accactgtcc gctcggggccc gggcggttgct gccgtctgca cacgggtccgc 1860
gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920
accatgtgca tcggcgctg cccgagccag ttccggggcgg caaacatgca cgcgcagatc 1980
aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc 2040

agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg ggggtgctgct ccagacctat 2100
gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc atatga 2136

<210> 118

<211> 711

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

340 345 350

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

355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu

385 390 395 400
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

 405 410 415
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

 465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

 530 535 540
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro
 580 585 590
 Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu

 595 600 605
 Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
 610 615 620
 Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
 625 630 635 640

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met

645 650 655

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val

660 665 670

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile

675 680 685

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

690 695 700

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

705 710

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 119

Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser

1 5 10

<210> 120

<211> 2127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 120

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaac aagaacctga gagaaatgaa 300
 tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtag accagaggtt 360
 gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420
 gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480
 tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540
 aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

 gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660
 cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720
 gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggccggacctt 780
 gccaaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840
 aaacctctgt tggaaaaate ccaatgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900
 gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960
 gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

 tactctgtcg tgetgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080
 tgtgccgctg cagatctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140
 gtggaagagc ctcaaatat aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260
 ccaactcttg tagaggcttc aagaacctta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaacata cgttcccaaa 1500
 gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
 agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc ggccagtcag 1740
 gccgccttag gcttaggata cgccgctcag gctgcacagc aaggaagcgc gcgcaacgga 1800
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg 1860

 gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 1920
 atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 1980
 ctgcaccgcc tgaagccgca cagggtgcca gcgccctgct gcgtgccgc cagctacaat 2040
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 2100

ttagccaaag actgccactg catatga

2127

<210> 121

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 121

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

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

180	185	190	
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
195	200	205	
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
210	215	220	
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
225	230	235	240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
245	250	255	
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
260	265	270	
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
275	280	285	
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
290	295	300	
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
305	310	315	320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
325	330	335	
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
340	345	350	
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
355	360	365	
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
370	375	380	
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
385	390	395	400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
405	410	415	
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
420	425	430	

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
580 585 590

Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
595 600 605

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
610 615 620

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
625 630 635 640

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
645 650 655

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
660 665 670

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr

675 680 685
 Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
 690 695 700

Cys His Cys Ile

705

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 123

<211> 2148

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt	360
gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat	420

gaaattgcc aagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480
 tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540
 aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600
 gccagtcctc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660
 cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720
 gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780
 gccaaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

 aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900
 gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960
 gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020
 tactctgtcg tgcgtctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080
 tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140
 gtggaagagc ctcagaattt aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200
 tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260

 ccaactcttg tagaggcttc aagaacctta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaacat 1320
 cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380
 tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440
 ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500
 gagttaaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
 agacaaatca agaaacaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
 aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

 gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740
 gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagccca agcagctcag 1800
 cagggaagcg cgcgcaacgg agaccactgt ccgtcgggc cggggcgttg ctgccgtctg 1860
 cacacggtec gcgctcgtt ggaagacctg ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg 1920
 gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcggagcc agttccgggc ggcaaacatg 1980
 caccgcgaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacggtgcc agcgcctgc 2040
 tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctattcaaa agaccgacac cgggggtgctg 2100

 ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcatatga 2148

<210> 124

<211> 715

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His

450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480

 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
 580 585 590
 Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp
 595 600 605

 His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg
 610 615 620
 Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg
 625 630 635 640
 Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg
 645 650 655
 Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys
 660 665 670

 Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro
 675 680 685
 Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr
 690 695 700

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

705 710 715

<210> 125

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

1 5 10 15

Ala Ala Lys Ala Gly Gly

20

<210> 126

<211> 2175

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 126

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattgggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420

gaaattgccca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtcctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660
cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780
gccaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840
aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900
gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020
tactctgtcg tgcgtctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140
gtggaagagc ctcaaatctt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200
tacaaattcc agaatgcgt attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260
ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaagtgagg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaa gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaacata cgttcccaaa 1500
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
agacaaatca agaaacaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740
gccgccttag gcttaggagg caacgccgag gctgccgcta aggaagccgc tgccaaggag 1800

gccgcagcaa aagaggctgc agctaaggcc ggaggagcgc gcaacggaga ccactgtccg 1860
ctcgggcccc ggcgttgcgt ccgtctgcac acggctccgc cgtcgtgga agacctgggc 1920
tgggccgatt ggggtgctgc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 1980
ccgagccagt tccggggcgc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 2040
aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcga gctacaatcc catggtgctc 2100
attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 2160
tgccactgca tatga 2175

<210> 127

<211> 724

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser

465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala
 580 585 590
 Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
 595 600 605
 Lys Ala Gly Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
 610 615 620

 Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
 625 630 635 640
 Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
 645 650 655
 Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
 660 665 670
 Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
 675 680 685

 Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
 690 695 700
 Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
 705 710 715 720

Cys His Cys Ile

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 128

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 129

<211> 2184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 129

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcaactgctt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagctctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660
cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720
gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780
gccaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840
aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900
gacttgccct cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020
tactctgtcg tgcgtctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080
tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140
gtggaagagc ctcaaatat aatcaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200
tacaaattcc agaatgcgt attagttcgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260
ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt gaaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320
cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaa gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440
ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaacata cgttcccaaa 1500
gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560
agacaaatca agaaacaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620
aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcgagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680
gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740
gccgccttag gcttaggagg tggtaggctct ggaggcgggtg gaagcggagg cggtaggatcc 1800

ggaggcgggtg gaagcggagg tggtaggatct ggaggcgggtg gaagcgcgcg caacggagac 1860
cactgtccgc tcgggcccg gcttctgctc cgtctgcaca cggtcgcgc gtcgctggaa 1920
gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg ccacgggagg tgcaagtgc catgtgcatc 1980
ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg 2040
caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg cctgctgctg tgcgccag ctacaatccc 2100
atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgtcc agacctatga tgacttgta 2160
gccaagact gccactgcat atga 2184

<210> 130

<211> 777

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 130

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu

50 55 60

Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val

85 90 95

Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys

100 105 110

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala

115 120 125

Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln

130 135 140

Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro

145 150 155 160

Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala

165 170 175

Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile

180 185 190

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala

195 200 205

Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys

210 215 220

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys
225 230 235 240

Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe
245 250 255

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg
260 265 270

Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu
275 280 285

Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala
290 295 300

Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser
305 310 315 320

Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys
325 330 335

Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu
340 345 350

Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn
355 360 365

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr
370 375 380

Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala
385 390 395 400

Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro
405 410 415

His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
420 425 430

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu
435 440 445

Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys
450 455 460

Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu

465 470 475 480
 Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met
 485 490 495

 Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val
 500 505 510
 Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr
 515 520 525
 Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp
 530 535 540
 Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His
 545 550 555 560

 Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln
 565 570 575
 Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu
 580 585 590
 Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys
 595 600 605
 Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys
 610 615 620

 Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 645 650 655
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys
 660 665 670
 Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser
 675 680 685

 Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val
 690 695 700
 Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala
 705 710 715 720

Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp
725 730 735
Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val
740 745 750

Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp
755 760 765
Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
770 775

<210> 131

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 131

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 132

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 132

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100

105

110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115

120

125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130

135

140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145

150

155

160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165

170

175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180

185

190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195

200

205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210

215

<210> 133

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 133

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctect tcttctctta tagcgacctc 540
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660
 ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacgttcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720
 ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840
 ctgaagcccg acacggtgcc agcgccttgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900
 ctcatcctaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960
 gactgccact gcata 975

<210> 134

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 134

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1	5	10	15
Pro	Lys	Asp	Thr
Leu	Met	Ile	Ser
Arg	Thr	Pro	Glu
Val	Thr	Cys	Val
20	25	30	
Val	Val	Asp	Val
Ser	His	Glu	Asp
Pro	Glu	Val	Lys
Phe	Asn	Trp	Tyr
35	40	45	
Val	Asp	Gly	Val
Glu	Val	His	Asn
Ala	Lys	Thr	Lys
Pro	Arg	Glu	Glu
50	55	60	
Gln	Tyr	Gly	Ser
Thr	Tyr	Arg	Val
Val	Ser	Val	Leu
Thr	Val	Leu	His
65	70	75	80
Gln	Asp	Trp	Leu
Asn	Gly	Lys	Glu
Tyr	Lys	Cys	Lys
Val	Ser	Asn	Lys
85	90	95	
Ala	Leu	Pro	Ala
Pro	Ile	Glu	Lys
Thr	Ile	Ser	Lys
Ala	Lys	Gly	Gln

100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
 210 215 220
 Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
 225 230 235 240
 Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
 245 250 255
 Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala

 260 265 270
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
 275 280 285
 Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
 290 295 300
 Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
 305 310 315 320
 Asp Cys His Cys Ile
 325

<210

> 135

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 135

```
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc    60
ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    120
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag    180
ccgcgggagg agcagtagcg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac    240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc    300
```

```
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    360
ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa    420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    480
tacaagacca cgcctccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc    540
accgtggaca agagcaggta gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag    600
gtctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga        654
```

<210> 136

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 136

```
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc    60
ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    120
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgcataatgc caagacaaag    180
ccgcgggagg agcagtagcg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac    240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc    300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    360
```

```
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa    420
```

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgcgctctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720
 gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgccg gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg 960
 ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 137

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 137

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220
Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240
Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255
Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285
Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 138

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 138

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggcagacccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tagcacacca cgctccctgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga	660
gcgcgcgacg gagaccactg tccgtctggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc	720
cgcgctcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa	780
gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag	840
atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc	900
gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc	960
tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata	996

<210> 139

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 139

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly
210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe

260 265 270
 Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
 275 280 285
 Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
 290 295 300
 Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
 305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325 330

<210> 140

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 140

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 141

<211> 216

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 141

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 142

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 142

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc	360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttccteta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcggtg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctggggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 143

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 143

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 144

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 144

```
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc      60
ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat      120
ccagagggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtgggaag tgcataacgc caagacaaaa      180
ccccgcgaag aacagtacgg gagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac      240
caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaagggtg ccaacaaggc cctccccgct      300
cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc      360
```

```
ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccagggtc gcctgacttg tctcgtgaag      420
ggctttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac      480
tacaaaacta cccacccgtg gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg      540
accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag      600
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a              651
```

<210> 145

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 145

```
gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac      120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaaag      180
ccgcggggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac      240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc      300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc      360
```

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tagcacacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttccteta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgtcggggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcggt gcccagacca gttccgggag gcaaacaatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccgga cacggtgccca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 146

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 146

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 147

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 147

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 148
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400
 > 148
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60

 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 115 120 125

 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165	170	175	
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
210	215		
<210> 149			
<211> 984			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 149			
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg ttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc	60		
ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat	120		
ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggctggaag tgcataacgc gaaaacaaaa	180		
ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgctggtga gcgtgctgac cgtgctgcat	240		
caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg	300		
ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc	360		
tgcccgccga gccgcaaaga aatgacaaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa	420		
ggcttttatt cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac	480		
tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct tttttctgta tagcaaaactg	540		
accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa	600		
gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcaacggc	660		
gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgcgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg	720		
gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc	780		
attggcgcgt gcccagacca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc	840		
ctgcatgcc tgaaacgga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccgcg gagctataac	900		
ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggctgagcc tgcagacctg tgatgatctg	960		

ctggcgaaag attgccattg catt

984

<210> 150

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 150

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240
Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255
Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 151

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 151

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360
 tgtcccccatt cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 420

 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540
 accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

 <210> 152
 <211> 984
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 152

 gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

 ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120
 ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggctggaag tgcataacgc gaaaacaaaa 180
 ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240
 caggattggc tgaacggcaa agaataaaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300
 ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360
 tgcccgccga gccgcaaaga aatgacaaaa aaccagggtga gcctgacctg cctgggtgaaa 420
 ggcttttctc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

 tataaaacca cccgcgcggt gctgaaaagc gatggcagct ttttctgta tagcaaaactg 540
 accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600
 gcgctgcata accattatcc ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcgatggc 660
 gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgcctgc ataccgtgcg gcgcgacctg 720
 gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gacctgtgac 780
 attggcgctg gcccgagcca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840
 ctgcatcgcc tgaaacggga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900

 ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggctgagcc tgcagacctg tgatgatctg 960
 ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 153

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 153

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro

210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu

225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln

245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn

260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr

275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu

290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu

305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 154

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 154

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys

210

<210> 155

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 155

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly

<210> 156

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 156

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggacccct	60
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	180
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	300
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag	360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg	480
ctggactccg acggctcett ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg	540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc	660
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg	720
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg	780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca	840
gcgcctgtct gcgtgccccg cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc	900
ggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata	954

<210> 157

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 157

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1	5	10	15
Ser	Arg	Thr	Pro
Glu	Val	Thr	Cys
Val	Val	Val	Val
Asp	Val	Ser	His
Glu			
20	25	30	
Asp	Pro	Glu	Val
Lys	Phe	Asn	Trp
Tyr	Val	Asp	Gly
Val	Glu	Val	His

35 40 45
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 50 55 60
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 65 70 75 80
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 85 90 95
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 100 105 110
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 115 120 125
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 130 135 140
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
 145 150 155 160
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
 165 170 175
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 195 200 205
 Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
 210 215 220
 Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
 245 250 255
 Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His

 260 265 270
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
 275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu

290

295

300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305

310

315

<210> 158

<211> 633

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 158

```
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcattgatctc ccggaccctt      60
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac      180
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      300
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag      360
```

```
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      480
ctgaagtccg acggctcctt cttctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg      540
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                     633
```

<210> 159

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 159

```
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcattgatctc ccggaccctt      60
```


gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctatctc 300
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540
 cagcagggga acgtcttctc atgtccctgt atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660
 gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgttgg aagacctggg ctgggccgat 720
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780
 ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacagacc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgtg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900
 accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960
 ata 963

<210> 160

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 160

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys

305 310 315 320

Ile

<210> 161

 $\langle 211 \rangle$ 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 161

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys

210

<210> 162

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 162

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205
Gly

<210> 163

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 163

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct 60
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgcgcccatc cggggaggag 360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg	780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccg cacggtgccca	840
gcgccctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc	900
gggggtgtcgc tccagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata	954

<210> 164

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1	5					10					15				
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
20					25					30					
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
35					40					45					
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
50					55					60					
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys

65	70					75					80				
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu															
85					90					95					
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys															
100					105					110					
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu															
115					120					125					
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp															

130	135	140			
Glu Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val				
145	150	155			160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His

260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 165

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 165

ccatccgtgt tctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg	60
gaagtgaatt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagaggtcaa gttcaattgg	120
tatgtggacg gagtggaaagt gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacaat	180
agcacctacc gcgtggtgag cgtccttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag	240

gaatacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctccccgtc ccatcgaaaa gaccatctca 300
aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacttgt ctctgaagg gcttctatcc cagcgatatt 420
gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact aaaaaactac cccaccctg 480
ctgaaatctg atgggtcctt ctctctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgttg 540
caacaaggca atgtctttag ctgctcagt atgcatgagg ctctccataa tcactacact 600
cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 166
<211> 963
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 166

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccct 60
gaggtcacat gctgtgtgtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120
tacgtggacg gctgtgaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180
agcacgtacc gtgtgttcag cgtctcacc gtctgcacc aggaactggt gaattgcaag 240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300
aaagccaaag ggcagcccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc cgggaggag 360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660
gggcgttctt gccgtctgca caggttcgc gcgtcgttg aagacctggg ctgggccgat 720
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgctg cccgagccag 780
ttccggcgga caaacatgca cgcgcagatc aagacagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgtg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgt cattcaaaag 900
accgacaccg ggtgtctgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata

963

<210> 167

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 167

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
 210 215 220
 Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
 225 230 235 240
 Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
 245 250 255
 Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
 260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
 275 280 285
 Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
 290 295 300
 Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
 305 310 315 320
 Ile

<210> 168

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 168

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 20 25 30
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 50 55 60

 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 Pro Gly Lys
 225
 <210> 169
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 169

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 170

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 170

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaage cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgctcccgt gctggactcc 540

gacggctcct tcttctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 720

cacacgttcc gcgcgtcgt ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 780

gaggtgcaag tgacatgtg catcggcgcg tccccagcc agttccgggc ggcaaacatg 840

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacgggtcc agcgccctgc 900

tgcgtgcccc ccagctacaa tcccatggtg ctattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 960

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 171

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 171

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu

225 230 235 240

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
245 250 255
Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
260 265 270
Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
275 280 285

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
290 295 300
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
305 310 315 320
Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330 335

<210> 172

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 172

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	180
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac	240
cgtgtggtca gcgtctcac cgctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag	420
aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctgaagtcc	540
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	600
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
ctctccctgt ctccgggtaa a	681

<210> 173
 <211> 1014
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 173
 gacaaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60
 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caagccaaa 360
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420

 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgctcccggt gctggactcc 540
 gacggctcct tcttctctta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600
 aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660
 ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720
 tgccctctgc acacggtccg cgctcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780
 tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgctg gcccagacca gttccgggcg 840

 gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 900
 gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960
 ggggtgtcgc tcagacctg tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 174
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 174

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
 245 250 255
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
 260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
 275 280 285
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 290 295 300
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 305 310 315 320
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 325 330 335

Cys Ile

<210> 175

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 175

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 1 5 10 15
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 20 25 30
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 35 40 45
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 50 55 60
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205
Gly Lys
210
<210> 176
<211> 209
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 176
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 177

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 177

ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccgacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtgggtcag cgctctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctec 300

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc cgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctccctg 480

ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc atcgcgcggt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaactatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgcctgct gcgtgccgc cagctacaat ccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tcagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 178

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 178

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65	70	75	80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	85	90	95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	100	105	110
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	115	120	125
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
	130	135	140
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val			
145	150	155	160
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp			
	165	170	175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	180	185	190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
	195	200	205
Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His			
	210	215	220
Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu			
225	230	235	240
Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser			
	245	250	255
Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His			
	260	265	270
Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser			
	275	280	285
Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu			
	290	295	300
Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile			
305	310	315	

<210> 179

<211> 633

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 179

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cggaccct	60
gaggtcacat gcgtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg	180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccggaaggag	360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaag gcttctatcc cagcgacatc	420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	480
ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	540
cagcagggga acgtctctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	633

<210> 180

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 180

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cggaccct	60
gaggtcacat gcgtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg	180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	300

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccac cgggaggag 360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccggtg 480
ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gaggaggtgg 540
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cagggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780
ttccgggagg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840
acggtgccag cgcctgtgt cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900
accgacaccg ggtgtgtgt cagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960
ata 963

<210> 181

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 181

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320

Ile

<210> 182

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 182

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

	195		200		205
Gly Lys					
210					
<210>	183				
<211>	209				
<212					
> PRT					
<213>	Artificial Sequence				
<220><221>	source				
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"				
<400>	183				
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile					
1 5 10 15					
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu					
20 25 30					
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His					
35 40 45					
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg					
50 55 60					
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys					
65 70 75 80					
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu					
85 90 95					
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys					
100 105 110					
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu					
115 120 125					
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp					
130 135 140					
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val					
145 150 155 160					
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp					

165	170	175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
180	185	190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
195	200	205
Gly		
<210> 184		
<211> 954		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 184		
ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	60	
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	120	
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc	180	
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag	240	
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	300	
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag	360	
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	420	
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg	480	
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg	540	
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	600	
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctgtc cgctcgggcc cgggcgttgc	660	
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg	720	
tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc atcggcgctg gcccgagcca gttccgggcg	780	
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca	840	
gcgcctgtct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc	900	
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata	954	

<210> 185

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 185

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 186

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 186

ccatccgtgt tctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg 60
gaagtgactt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagaggtcaa gttcaattgg 120

tatgtggacg gagtggaaat gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacggg 180
agcacctacc gcgtggtag cgctcttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag 240
gaatacaagt gtaagggtgc caacaaggcc ctccccgctc ccatcgaaaa gaccatctca 300
aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag 360
atgaccaaga accaggctcag cctgacttgt ctcgtgaagg gcttctatcc cagcgatatt 420
gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact aaaaactac cccaccctg 480

ctgaaatctg atgggtcctt ctctctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgctgg 540

caacaaggca atgtcttttag ctgctcagtg atgcatgagg ctctccataa tcactacact 600

cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 187

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 187

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60

gaggtcacat gcgtggtgtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcttcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctccctgt 480

ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgtccctgt atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgct cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgctg cccgagccag 780

ttccggggcg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgcctgtctg cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg ggtgtctgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 188

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 188

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys

210 215 220
Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
245 250 255
Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270
Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320
Ile

<210> 189

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 189

Met Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
1 5 10 15
Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp

20 25 30
Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
35 40 45
Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
50 55 60
Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val

65 70 75 80
Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly

 85 90 95
Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
 100 105 110
Ile

<210> 190

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 190

atggcgcgca acggggacca ctgtccgctc ggccccgggc gttgctgccg tctgcacacg 60

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 120

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccc agccagtcc gggcggcaaa catgcacgcg 180

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 240

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 300

acctatgatg acttgtagc caaagactgc cactgcatat aa 342

<210> 191

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 191

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 35 40 45
 Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 50 55 60
 Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 65 70 75 80
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 85 90 95
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 100 105 110
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 115 120 125
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 130 135 140
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 145 150 155 160
 Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 165 170 175
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

 195 200 205
 Gly Lys
 210
 <210> 192
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 192

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly

<210> 193

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 193

```
ccgtcagtct tectcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct 60
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120
tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cgggaggag 360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaag gcttctatcc cagcgacatc 420
```

```
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660
tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720
tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 780
gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840
```

```
gcgccttgcg gcgtgccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900
ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954
```

<210> 194

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 194

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His

210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu

225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser

245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His

260 265 270
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser

275 280 285
 Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu

290 295 300
 Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305 310 315

<210> 195

<211> 630

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 195

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 196

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 196

ccgtcagtct tctctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 360
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480
ctggactccg acggctcctt cttctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660
gggcgttgct gccgtctgca caggtccgc gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat 720
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780
ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccac 840
acggtgccag cgccctgtg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 197

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 197

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 35 40 45
 Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 50 55 60
 Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 65 70 75 80
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 85 90 95

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 100 105 110
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 115 120 125
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 130 135 140
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
 145 150 155 160

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
 165 170 175
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
 210 215 220

 Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
 225 230 235 240
 Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
 245 250 255
 Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
 260 265 270
 Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val

275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly

290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys

305 310 315 320

Ile

<210> 198

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 198

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130

135

140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145

150

155

160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165

170

175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180

185

190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195

200

205

Gly Lys

210

<210> 199

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 199

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1

5

10

15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20

25

30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35

40

45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50

55

60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65

70

75

80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85

90

95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100

105

110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115

120

125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130

135

140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

145

150

155

160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

165

170

175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180

185

190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195

200

205

Gly

<210> 200

<211> 954

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 200

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gacctactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg gaagacctgg gctgggcccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc 840

gcgccttgcg gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 201

<211> 318

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 201

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 115 120 125
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 130 135 140
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

 145 150 155 160
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
 165 170 175
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 195 200 205
 Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His

 210 215 220
 Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
 245 250 255
 Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
 260 265 270
 Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser

 275 280 285
 Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
 290 295 300
 Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 305 310 315
 <210> 202
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 202

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctgcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatg ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 203

<211> 963

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 203

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 60

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctgcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660
gggcgttgct gccgtctgca cacggtcgcg gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat 720
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780
ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccac 840
acggtgccag cgccctgtg cgtgcccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 204

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 204

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 130 135 140
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
 165 170 175
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 180 185 190
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 195 200 205
 Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
 210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
 225 230 235 240
 Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
 245 250 255
 Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
 260 265 270
 Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
 275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
 290 295 300
 Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
 305 310 315 320
 Ile

<210> 205

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 205

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1	5	10	15
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	20	25	30
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	35	40	45
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	50	55	60
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			

65	70	75	80
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
	85	90	95
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	100	105	110
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
	115	120	125
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			

130	135	140
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
145	150	155
Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
	165	170
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
	180	185
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		

195	200	205
Ser Pro Gly Lys		

210

<210> 206

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 206

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195
Ser Pro Gly
210
<210> 207
<211> 960
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<
223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 207
gggtggcccggt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 60
acccttgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct cttctatagc acctcaccgt ggacaagagc 540
aggtggcagc aggggaacct cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cgggcccggg 660
cgttgtgtcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720
gtgctgtcgc caggggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780

cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgcacgc 840
gtgccagcgc cctgtgtcgt gcccgccagc tacaatcca tgggtgtcat taaaagacc 900
gacaccgggg tgtcgtccca gacctatgat gacttgtag ccaaagactg cactgcata 960
<210> 208
<211> 320
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 208

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
210 215 220

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
 225 230 235 240
 Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
 245 250 255
 Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
 260 265 270

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
 275 280 285
 Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
 290 295 300
 Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 305 310 315 320

<210> 209

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 209

ggtagggccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 60
 acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc 120
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300
 atctccaaag ccaaagggca gcccgcagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360
 aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480
 cccgtgctga agtccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 540
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 210

<211> 969

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 210

ggtggcccggt cagtcttcct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 60

acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 240

ggcaaggagt acaagtgtgaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggtc gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660

gggcccgggc gttgtgccc tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720

gccgattggg tgctgtgcc acgggaggtg caagtgaacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg 780

agccagtcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag 840

cccgaacagg tgccagcgcc ctgtgcgtg ccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900

caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag acctatgatg acttgtagc caaagactgc 960

cactgcata 969

<210> 211

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 211

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

 20 25 30
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 35 40 45
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 85 90 95
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 100 105 110
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 115 120 125
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 130 135 140
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

 145 150 155 160
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
 165 170 175
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 180 185 190
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 195 200 205
 Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg

 210 215 220
 Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
 225 230 235 240
 Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile

245 250 255
 Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
 260 265 270
 Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys

275 280 285
 Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
 290 295 300
 Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
 305 310 315 320
 His Cys Ile

<210> 212

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 212

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 20 25 30
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 35 40 45
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 85 90 95
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160
Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 213

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 213

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly

210

<210> 214

<211> 960

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 214

ggtggcccg t cagtcttcct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 60

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aacttggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cggggccggg 660

cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720

gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780

cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgcacgc 840

gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgcacgc tacaatccca tgggtgctcat tcaaaagacc 900

gacaccgggg tgtcgtcca gacctatgat gacttgtag ccaaagactg cactgcata 960

<210> 215

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 215

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 100 105 110
 Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 115 120 125
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

 130 135 140
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
 145 150 155 160
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
 165 170 175
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 180 185 190
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

 195 200 205
 Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
 210 215 220
 Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
 225 230 235 240
 Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
 245 250 255
 Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser

 260 265 270
 Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
 275 280 285
 Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
 290 295 300
 Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 305 310 315 320
 <210> 216
 <211> 636
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 216

ggtggcccg	cagtcttct	cttccccca	aaaccaagg	acacctcat	gatctcccg	60
accttgagg	tcacatgct	ggtggtggc	gtgagccac	aagacctga	ggtcaagtt	120
aactggtac	tggacggcg	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgc	ggaggagcag	180
tacaacagca	cgtaccgtg	ggtcagcgt	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	240
ggcaaggagt	acaagtgca	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	300
atctccaaag	caaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acacctgcc	cccatgccg	360

aaggagatga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccagc	420
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactaca	gaccacgct	480
cccgtgctga	agtcgacgg	ctcttcttc	ctctatagca	agtcaccgt	ggacaagagc	540
aggtggcagc	aggggaacct	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	600
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaa			636

<210> 217

<211> 969

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 217

ggtggcccg	cagtcttct	cttccccca	aaaccaagg	acacctcat	gatctcccg	60
accttgagg	tcacatgct	ggtggtggc	gtgagccac	aagacctga	ggtcaagtt	120
aactggtac	tggacggcg	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgc	ggaggagcag	180
tacaacagca	cgtaccgtg	ggtcagcgt	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	240
ggcaaggagt	acaagtgca	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	300
atctccaaag	caaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	gcacctgcc	cccatcccg	360
gaggagatga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatccagc	420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 600
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660
gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720
gccgattggg tctgtctgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg 780
agccagttcc gggcggaaca catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca cgcctgaag 840

cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900
caaaagaccg acaccggggt gtcgtccag acctatgatg acttgtagc caaagactgc 960
cactgcata 969

<210> 218

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 218

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg

210 215 220

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp

225 230 235 240

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile

245 250 255

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile

260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys

275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp

290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys

305 310 315 320

His Cys Ile

<210> 219

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 219

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205

Pro Gly Lys

210

<210> 220

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180	185	190	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
195	200	205	
Pro Gly			
210			
<210> 221			
<211> 957			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polynucleotide"			
<400> 221			
ggcccgtagc tcttctcttt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	60		
cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac	120		
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag	180		
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc	240		
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc	300		
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	360		
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac	420		
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc	480		
gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg	540		
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac	600		
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt	660		
tgtgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggtgggc cgattgggtg	720		
ctgtcgccac gggagggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg	780		
gcggcaaaaca tgcacgcga gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg	840		
ccagcgcct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgcattca aaagaccgac	900		
accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata	957		
<210> 222			
<211> 319			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 222

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

165 170 175
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180 185 190
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
 210 215 220
 His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
 225 230 235 240
 Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
 245 250 255
 Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu

260 265 270
 His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
 275 280 285
 Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
 290 295 300
 Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 305 310 315

<210> 223

<211> 633

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 223

ggcccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	60
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttaac	120
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac	180
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	240
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctctccag ccccatcga gaaaaccatc	300
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgaag	360
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac	420
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	480
gtgctgaagt ccgacggctc cttcttctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	540
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633

<210> 224

<211> 1032

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 224

atggacatga gggcgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag 180

ttcaactgt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga cactgtccg 720

ctcgggcccc ggctgtgtg ccgtctgcac acgggtccgc cgtcgtgga agacctgggc 780

tgggccgatt ggggtgtgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgtgtc gtgcccgcga gctacaatcc catggtgtc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 225

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 225

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

165 170 175
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180 185 190
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205
Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys

210 215 220

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
 225 230 235 240
 Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
 245 250 255
 Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys

260 265 270
 Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
 275 280 285
 Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
 290 295 300
 Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
 305 310 315 320
 Cys Ile

<210> 226

<211> 211

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 226

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 20 25 30
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 35 40 45
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 50 55 60
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145 150 155 160
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
180 185 190
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205
Pro Gly Lys
210

<210> 227

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 227

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val

165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205

Pro Gly

210

<210> 228

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 228

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgctagctctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 120

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag 180
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccc tctgcacca ggactggctg 300
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc 420
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 480
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag 600
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720
 gggcgttgct gccgtctgca cagggtccgc gcgtcgttgg aagacctggg ctgggccgat 780
 tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840
 ttccgggcgg caaacatgca cgcgagatc aagacagacc tgcaccgcct gaagcccagc 900
 acggtgccag cgccctgtg cgtgccccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960
 accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020
 ata 1023

<210> 229

<211> 319

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 229

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50	55	60	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
65	70	75	80
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	85	90	95
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	100	105	110
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	115	120	125
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	130	135	140
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro			
145	150	155	160
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val			
	165	170	175
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	180	185	190
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	195	200	205
Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu			
	210	215	220
His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val			
225	230	235	240
Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro			
	245	250	255
Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu			
	260	265	270
His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala			
	275	280	285
Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser			
	290	295	300

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

305 310 315

<210> 230

<211> 633

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 230

ggcccgtag	tcttctctt	cccccaaaa	ccaaggaca	ccctcatgat	ctccggacc	60
cctgaggta	catgcgtgt	ggtggacgt	agccacgaag	acctgaggt	caagttcaac	120
tggtacgtg	acggcgtga	ggtgcataat	gccaagaca	agccgcgga	ggagcagta	180

aacagcagt	acctgtgtg	cagcgtctc	acctctctg	accaggactg	gctgaatgg	240
aaggagtac	agtgaaggt	ctccaacaaa	gcctccag	ccccatcga	gaaaaccatc	300
tcaaagcca	aaggcagcc	ccgagaacca	caggtgtaca	ccctgcccc	atgccggaag	360
gagatgacca	agaaccaggt	cagcctgacc	tgctgtgta	aaggttcta	tccagcgac	420
atcgccgtg	agtgggagag	caatgggcag	ccggagaaca	actacaagac	cacgcctccc	480
gtgctgaagt	ccgacggctc	cttctctct	tatagcaagc	tcaccgtgga	caagagcagg	540
tggcagcagg	ggaacgtctt	ctcatgctcc	gtgatgcatg	aggtctgtca	caaccactac	600

acgcagaaga	gcctctccct	gtctccgggt	aaa	633

<210> 231

<211> 966

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 231

ggcccgtag	tcttctctt	cccccaaaa	ccaaggaca	ccctcatgat	ctccggacc	60
cctgaggta	catgcgtgt	ggtggacgt	agccacgaag	acctgaggt	caagttcaac	120
tggtacgtg	acggcgtga	ggtgcataat	gccaagaca	agccgcgga	ggagcagta	180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240

aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 300

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtgca cctgcccc atccccggag 360

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta tcccagcgac 420

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 480

gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 540

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 660

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 720

gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagac 780

cagttccggg cggcaaact gcacgcgacg atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 840

gacacggtgc cagcgcctc ctgcgtgccc gccagctaca atccatggt gctcattcaa 900

aagaccgaca cgggggtgct gctccagacc tatgatgact tgtagccaa agactgccac 960

tgcata 966

<210> 232

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 232

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65	70	75	80
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	85	90	95
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	100	105	110
Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	115	120	125
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	130	135	140
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro			
145	150	155	160
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val			
	165	170	175
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	180	185	190
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	195	200	205
Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys			
	210	215	220
Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala			
225	230	235	240
Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly			
	245	250	255
Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys			
	260	265	270
Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys			
	275	280	285
Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr			
	290	295	300
Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His			
305	310	315	320

Cys Ile

<210> 233

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 233

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 234

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 234

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120
cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgcgggagg agcagtagcg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgttttct catgctccgt gatgcatgag 600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660
gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780
atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaaccatgc acgcgcagat caagacgagc 840
ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcc a gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960
ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 235

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 235

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
 210 215 220
 Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
 225 230 235 240
 Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
 245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
 260 265 270
 Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
 275 280 285
 Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
 290 295 300
 Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 325

<210> 236

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 236

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 237

<211> 1044

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 237

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180
ccgcgaggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420
ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660
tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720
gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgcgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg 780

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840
atcggcgctg gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900
ctgcaccgcc tgaagccga caggtgcca gcgccctgct gcgtgcccg cagctacaat 960
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020
ttagccaaag actgccactg cata 1044

<210> 238

<211> 348

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 238

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50	55	60
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		80
	85	90
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		95
	100	105
Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		110
	115	120
		125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
	130	135
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		140
	145	150
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		155
	160	
	165	170
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		175
	180	185
		190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
	195	200
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		205
	210	215
		220
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly		
	225	230
		235
Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val		240
	245	250
		255
Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro		
	260	265
		270
Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe		
	275	280
		285
Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu		
	290	295
		300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn

305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr

325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

340 345

<210> 239

<211> 996

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 239

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggctgaggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgctggagg agcagtagcg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

gcgcgcaacg gagaccactg tccgtctggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgctgcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgacctatg gcatcggcgc gtgcccagac cagttccggg cggaacaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgtagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 240

<211> 332

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asn Gly

210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val

225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro

245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe

260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu

275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn

290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr

305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325 330

<210> 241

<211> 2145

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 241

gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120
aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240
cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcc a gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcc tggagatctg ctgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgtg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttgagag 1200

tacaaattcc agaatgcgt attagtctgt tacaccaaga aagtaccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggcttc aagaaacct a gaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380

tgtgtgttg atgagaaaa gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgacctg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggata cgccgtcag gctgcacagc aagcagccca agcagctcag 1800

cagggaagcg cgcgcgacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 1860

cacacggtcc gcgcgtcgt ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 1920

gaggtgcaag tgacctgtg catcggcgcg tccccagcc agttccgggc ggcaaacatg 1980

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagccc acacggtgcc agcgcctgc 2040

tcgctgccc cagctacaa tccatggtg ctattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2100

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2145

<210> 242

<211> 715

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 242

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180	185	190	
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu			
195	200	205	
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro			
210	215	220	
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys			
225	230	235	240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp			
245	250	255	
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser			
260	265	270	
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His			
275	280	285	
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser			
290	295	300	
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala			
305	310	315	320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg			
325	330	335	
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr			
340	345	350	
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu			
355	360	365	
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro			
370	375	380	
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu			
385	390	395	400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro			
405	410	415	
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys			
420	425	430	

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
580 585 590

Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp
595 600 605

His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg
610 615 620

Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg
625 630 635 640

Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg
645 650 655

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys
660 665 670

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro

675 680 685
Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr
690 695 700
Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715
<210> 243
<211> 339
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 243
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
 165 170 175
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190

 Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
 225 230 235 240
 Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
 245 250 255

 Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
 260 265 270
 Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
 275 280 285
 Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
 290 295 300
 Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
 305 310 315 320

 Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
 325 330 335
 His Cys Ile

<210> 244

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 244

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt	60
ggccccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc	120
cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac	180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac	240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc	300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc	360
tccaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg	420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggtttcta tcccagcgac	480
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc	540
gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg	600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac	660
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt	720
tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggttgggc cgattgggtg	780
ctgtgccac gggagggtgca agtgacatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg	840
gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg	900
ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgcattca aaagaccgac	960
accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata	1017

<210> 245

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 245

Met	Glu	Trp	Ser	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly
1				5						10					15
Val	His	Ser	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
				20						25					30
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val

35 40 45
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 50 55 60
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 65 70 75 80
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 85 90 95
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 246

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 246

atggaatgga gctgggtctt tctctctctt ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt	60
ggcccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	120
cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttaac	180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagta	240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtctgc accaggactg gctgaatggc	300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc	360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccggaag	420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac	480
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	540
gtgtgaagt ccgacggctc cttctctc tatagcaagc tcaccgtgga caagacagg	600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtcc gtgatgatg aggtctgca caaccactac	660
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	693

<210> 247

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 247

Met	Glu	Trp	Ser	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Thr	Gly
1				5						10					15
Val	His	Ser	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			20					25					30		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		35					40					45			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	50					55						60			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
65					70					75				80	

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 85 90 95
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 100 105 110

 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 115 120 125
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 130 135 140
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
 165 170 175

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly
 225 230 235 240

 Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp
 245 250 255
 Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr
 260 265 270
 Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His
 275 280 285
 Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro
 290 295 300

 Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln
 305 310 315 320
 Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala

325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile

340

<210> 248

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 248

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggccccgcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac 180

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggta aaggttcta tcccagcgac 480

atgccctgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc tttcttctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

cccgggcgtt gctgccgtc gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccagac 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgcctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gtcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgct gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 249

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 249

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
 225 230 235 240
 Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
 245 250 255
 Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
 260 265 270

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
 275 280 285
 Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
 290 295 300
 Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
 305 310 315 320
 Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
 325 330 335

His Cys Ile

<210> 250

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 250

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt	60
ggccccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc	120
cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac	180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc	360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgcccc atcccgggag 420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac 480
atgcccgtagg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540
gtgtggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 720
tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780
ctgtgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcacggcg cgtgcccag ccagttccgg 840
gcggaaca tgcacgcga gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 900
ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960
accggggtgt cgtccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 251

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 251

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 252

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 252

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt	60
ggccccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	120
cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac	180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac	240
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	300
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc	360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atgccggaag 420
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta tcccagcgac 480
atgcccgtag agtgggagag caatgggcag ccgagaaca actacaagac cagcctccc 540
gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggcctctga caaccactac 660
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 253

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 253

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 145 150 155 160
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
 165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly
 225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp
 245 250 255
 Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr
 260 265 270
 Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His
 275 280 285
 Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro
 290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln
 305 310 315 320
 Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala
 325 330 335
 Lys Asp Cys His Cys Ile
 340

<210> 254

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 254

atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgctcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 120

cctgaggtca catgctggtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcggtga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtga ccctgcccc atcccgaggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atgcctgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cagcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtctc gtgatgcatg aggcctgtga caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtgccacg ggaggtgcaa gtgacatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgccttg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gtcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 255

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 255

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20	25	30	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
35	40	45	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
50	55	60	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
65	70	75	80
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
85	90	95	
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
100	105	110	
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
115	120	125	
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
130	135	140	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
145	150	155	160
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
165	170	175	
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
180	185	190	
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
195	200	205	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
210	215	220	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro			
225	230	235	240
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu			
245	250	255	
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met			
260	265	270	

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
 275 280 285
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
 290 295 300
 Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
 305 310 315 320
 Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
 325 330 335

Asp Cys His Cys Ile
 340

<210> 256

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 256

atggacatga gggigccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtgtgcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg	540
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gtcggggccc	720
gggcgttgct gccgtctgca cagggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat	780
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagt accatgtgca tcggcgctg cccgagccag	840

ttccgggagg caaacatgca cgcgagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 900
acggtgccag cgccctgctg cgtgcccccc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020
ata 1023

<210> 257

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 257

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 258

<211> 699

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 258

atggacatga gggtgcccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatec 420
cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 540
cctcccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 699

<210> 259

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 259

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

165 170 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

180 185 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

195 200 205
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
225 230 235 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
245 250 255
Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
260 265 270
Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
275 280 285
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
290 295 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
305 310 315 320
Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
325 330 335
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340

<210> 260

<211> 1032

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 260

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 120
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540
cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccactgtccg 720
ctcgggcccc ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgtgga agacctgggc 780
tgggccgatt ggtgtctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900
aagcccgaca cgggtccagc gccctgctgc gtgcccgcga gctacaatcc catggtgctc 960
attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020
tgccactgca ta 1032

<210> 261

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 261

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1	5	10	15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
20	25	30	
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
35	40	45	
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
50	55	60	
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
65	70	75	80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 85 90 95
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 100 105 110
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 115 120 125
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 130 135 140
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 145 150 155 160
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 165 170 175
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 180 185 190
 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 195 200 205
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 210 215 220
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
 225 230 235 240
 Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
 245 250 255
 Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
 260 265 270
 Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
 275 280 285
 Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
 290 295 300
 Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
 305 310 315 320
 Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys

325 330 335

Asp Cys His Cys Ile

340

<210> 262

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 262

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg	540
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc	720
gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgtgg aagacctggg ctgggccgat	780
tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag	840
ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgcac	900
acggtgccag cgccctgtcg cgtgccccgc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag	960
accgacaccg ggggtgtcgt ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc	1020
ata	1023
<210> 263	
<211> 233	
<212> PRT	

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 263

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

210

215

220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225

230

<210> 264

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 264

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgtcagctctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatgc	420
cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	540
cctccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac	660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa	699

<210> 265

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 265

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1	5	10	15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
	20	25	30
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
	35	40	45
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
	50	55	60
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
65	70	75	80
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
	85	90	95
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
	100	105	110
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	115	120	125
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
	130	135	140
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
145	150	155	160
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
	165	170	175
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	180	185	190
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	195	200	205
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
	210	215	220
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro			
225	230	235	240
Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu			
	245	250	255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
 260 265 270
 Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
 275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
 290 295 300
 Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
 305 310 315 320
 Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
 325 330 335
 Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
 340

<210> 266

<211> 1032

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 266

atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtggcc cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg	540
cctccgtgct tggactccga cggctccttc ttctctata gcgacctcac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga cactgtccg	720

ctcgggccccg ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgtgga agacctgggc 780

tgggccgatt ggggtctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcga gctacaatcc catgggtgctc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgtc cagacatatg atgacttggt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 267

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 267

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 268

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 268

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 269

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 269

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65	70	75	80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
	85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
	115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
	130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
	165	170	175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
	180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
	195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro			
	210	215	220
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu			
225	230	235	240
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met			
	245	250	255
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala			
	260	265	270
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala			
	275	280	285
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys			
	290	295	300
Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys			
305	310	315	320

Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 270

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 270

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtctctcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgacctgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 271

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 271

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	60
ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	120
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag	180
ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	300
cccctcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	360
ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa	420
ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	480
tacaagacca cgctccctg gctgaagtcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc	540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctcgt gatgcatgag	600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a	651

<210> 272

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 272

Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1			5				10						15		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20				25						30		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
			35				40						45		
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Cys	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
			50				55						60		
Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Cys	Thr	Val	Leu	His
65						70							75		80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile

325

<210> 273

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 273

```
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaacc caaggacacc      60
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac    120
cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag    180
ccgcgggagg agcagtagcg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac    240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc    300
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc    360
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa    420

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac    480
tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc    540
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag    600
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga    660
gacctgtgc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgtg    720
gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gacctgtgc    780
atcggcgctg gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc    840

ctgcaccgcc tgaagcccg caggtgcca gcgccctgct gcgtccccgc cagctacaat    900
cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg    960
ttagccaaag actgccactg cata                                           984
```

<210> 274

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 274

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 275

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 275

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 276

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 276

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
210 215 220
Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
245 250 255
Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
260 265 270
Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
275 280 285
Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305 310 315 320
Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 277

<211> 975

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 277

gcacctgaac tctggtgggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc cggggcgttg ctgccgtctg cacacgttcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccc attgggtgct gtgccacagg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccagacc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccc acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 278

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 278

gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgagtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta cccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540
accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600
gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 279

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 279

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220
Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255
Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270
Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285
Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320
Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 280

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 280

gcacctgaac tctgtggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggcggtggagg tgcataattg caagacaaag 180
 ccgcgaggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420
 ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480
 tacgacacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660
 gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacgggtccg cgcgtcgtg 720
 gaagacctgg gctgggcca ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780
 atcggcgcgt gcccagacca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840
 ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900
 cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagacctt tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 281

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 281

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 282

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 282

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110

 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175

 Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215
 <210> 283
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 283

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 284
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 284

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 285

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 285

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215
 <210> 286
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 286
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110

 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
 115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 210 215

<210> 287

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 287

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 288

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 288

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 289

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 289

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215
<210> 290
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 290
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215
<210> 291
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 291

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

210 215

<210> 292

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 292

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195	200	205
Gly		
<210> 293		
<211> 209		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 293		
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
1 5 10 15		
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
20 25 30		
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
35 40 45		
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
50 55 60		
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
65 70 75 80		
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
85 90 95		
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
100 105 110		
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
115 120 125		
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
130 135 140		
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
145 150 155 160		

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

	165	170	175
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	180	185	190
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
	195	200	205
Gly			

<210> 294

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<

400> 294

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly

225

<210> 295

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 295

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly

<210> 296

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 296

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

				20				25				30			
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
35				40				45							
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg
50				55				60							
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
65				70				75				80			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
85				90				95							
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
100				105				110							
Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
115				120				125							
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
130				135				140							
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
145				150				155				160			
Leu	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
165				170				175							
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
180				185				190							
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
195				200				205							
Gly															

polypeptide"

<400> 297

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly

<210> 298

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 298

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195 200 205

Gly

<210> 299

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 299

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly

210

<210> 300

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 300

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130

135

140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145

150

155

160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165

170

175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180

185

190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195

200

205

Ser Pro Gly

210

<210> 301

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 301

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1

5

10

15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20

25

30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35

40

45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50

55

60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65

70

75

80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85

90

95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100

105

110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115

120

125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130

135

140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

145

150

155

160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

165

170

175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180

185

190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195

200

205

Pro Gly

210

<210> 302

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 302

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1

5

10

15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20

25

30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35

40

45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 65 70 75 80
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 85 90 95
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 100 105 110
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 115 120 125

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 130 135 140
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 165 170 175
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 180 185 190

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 195 200 205
 Pro Gly
 210
 <210> 303
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 303
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

195 200 205

Ser Pro Gly Lys

210

<210> 304

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 304

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

85 90 95

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

100 105 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

195 200 205

Pro Gly Lys

210

<210> 305

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 305

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

195

200

205

Gly Lys

210