



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0100204
(43) 공개일자 2021년08월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/18 (2006.01) C07K 14/50 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/1825 (2013.01)
C07K 14/50 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7024523(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월26일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2015-7019946
원출원일자(국제) 2013년12월26일
심사청구일자 2018년12월10일
- (85) 번역문제출일자 2021년08월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/077782
- (87) 국제공개번호 WO 2014/105939
국제공개일자 2014년07월03일
- (30) 우선권주장
61/746,499 2012년12월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
엔지엠 바이오파마슈티컬스, 아이엔씨.
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코, 오이스터 포인트 블러바드 333
- (72) 발명자
링 레이
미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 넨터컷 스트리트 411
루오 지안
미국 캘리포니아주 94796 알바니 벤투라 애비뉴 992
- (74) 대리인
양영준, 이상남

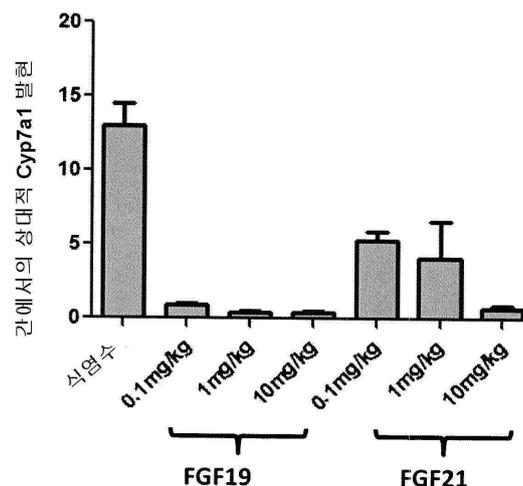
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 담즙산 항상성의 조절 및 담즙산 질환 및 질병의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은, 담즙산 항상성 조절 활성과 같은 하나 이상의 활성을 갖는, 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19)의 변이체 및 융합체, 섬유아세포 성장 인자 21(FGF21)의 변이체 및 융합체, FGF19 및/또는 FGF21의 융합체, 및 FGF19 및/또는 FGF21 단백질 및 펩티드 서열(및 펩티드모방체)의 변이체 또는 융합체, 및 담즙산 및 기타 질환의 치료를 위한 방법 및 상기 치료에서의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12P 21/02 (2013.01)

(30) 우선권주장
61/779,604 2013년03월13일 미국(US)
61/887,129 2013년10월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상에서 원발성 담즙성 간경변, 담즙정체증, 원발성 경화성 담관염, 담즙산 설사(bile acid diarrhea), 임신성 간내 담즙정체증, 담즙산 합성 이상, 담즙산 흡수불량, 비알콜성 지방간염, 섬유증, 간경변, 비알콜성 지방간 질환, 간내 담즙정체증, 원발성 가족성 간내 담즙정체증(PFIC), 진행성 PFIC, 신생아 담즙정체증, 약물 유도성 담즙정체증, 간의 담즙정체증, 종양으로부터의 담관 압박, 및 담석에 의한 담관 폐쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상과 관련 또는 연관된 담즙산 질환을 치료하기 위한, 서열번호 1(M1), 서열번호 2(M2), 서열번호 3(M3), 서열번호 6(M6), 서열번호 7(M7), 서열번호 52(M52), 서열번호 192(M53), 서열번호 69(M69), 서열번호 70(M70), 서열번호 75(M75), 서열번호 76(M76), 서열번호 85(M85) 또는 서열번호 141(M141)로 이루어진 키메라 펩티드 서열을 갖는 폴리펩티드의 용도.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본원은 2012년 12월 27일자 미국 출원 제 61/746,499 호, 2013년 3월 13일자 미국 출원 제 61/779,604 호, 및 2013년 10월 4일자 미국 출원 제 61/887,129 호를 우선권 주장하고, 상기 출원 각각은 본원에 전체가 참고로 인용된다.

[0002] 본 발명은, 담즙산 항상성을 조절하는, 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19) 단백질 및 펩티드 서열(및 펩티드모방체)의 변이체 및 FGF19 및/또는 섬유아세포 성장 인자 21(FGF21) 단백질 및 펩티드 서열(및 펩티드모방체)의 융합체, 및 FGF19 및/또는 FGF21 단백질 및 펩티드 서열(및 펩티드모방체)의 융합체의 변이체, 및 담즙산 관련 및 연관 질환의 치료를 위한 방법 및 상기 치료에 있어 상기 변이체 및 융합체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 주로 포유동물의 담즙에서 발견되는 스테로이드산인 담즙산은 콜레스테롤, 트라이글리세리드, 글루코스 및 에너지 항상성을 조절하고, 소장에서 지질의 소화 및 흡수를 촉진한다. 장에서 지질 및 지용성 비타민의 유화는 미셀이 형성되게 하고, 미셀은 이어서 유미관계를 통해 수송될 수 있다. 담즙산의 다른 기능은 간에서 이화대사물을 제거하기 위한 담즙의 흐름을 유도하고 소장 및 담관에서 발견된 세균총의 감소를 촉진하는 것을 포함한다. 담즙산은 또한 그 자체의 합성 및 장간 순환의 조절에 수반된다(예를 들면, 문헌 [Staels *et al.*, *Diabetes Care* (2009) vol. 32 no. suppl 2 S237-S245] 참조).

[0005] 인간에서, 담즙산 생성은 주로 콜레스테롤을 2개의 1차 담즙산인 콜산 및 케노테옥시콜산으로 전환시키는 일련의 효소 반응을 통해 정맥주위 간세포에서 일어난다. 1차 담즙산은 2개의 별개의 경로에 의해 합성된다. "전형적" 또는 "중립적" 경로에서, 1차 담즙산은, 전형적인 담즙산 합성 경로에서 첫번째 및 속도-제한 단계를 촉진하는 사이토크롬 P450 효소 콜레스테롤 7 α -하이드록실라제(cyp7a1)에 의한 촉매작용을 통한 콜레스테롤의 하이드록실화에 의해 생성된다(예를 들면, 문헌 [Inagaki *et al.*, *Cell Metabolism* 2:217-25 (Oct 2005)] 참조).

[0006] 본원에 또한 기술된 바와 같이, cyp7a1의 활성은 콜산에 의해 하향-조절되고 콜레스테롤에 의해 상향-조절되므로; cyp7a1은 담즙산 자체에 의해 조절된다. 콜레스테롤의 담즙산으로의 전환은 주로 상기 경로에 의해 영향받는다. 또한, 대부분의 개체에서, 약 6%의 담즙산이 "대체" 또는 "산성" 경로에 의해 합성된다. 상기 경로는 옥시스테롤을 담즙산으로 전환시키는 효소 cyp27a1에 의해 조절된다. cyp7a1에 반해, cyp27a1은 담즙산 자체에 의해 조절되지 않는다.

[0007] 콜산 및 케노테옥시콜산이 장의 내강으로 분비될 때, 장내 세균은 각각의 일부를 탈하이드록실화시켜 2차 담즙산인 테옥시콜산(콜산으로부터 유도) 및 리토크산(케노테옥시콜산으로부터 유도)을 형성한다. 간 세포는 상기 4개의 담즙을 2개 아미노산, 즉, 글리신 또는 타우린 중 하나와 결합시켜 담즙염으로 불리는 총 8개의 가능한 결합 담즙산을 생성할 수 있다. 따라서, 통틀어서 주요 담즙산은 콜산, 케노테옥시콜산, 글리코콜산, 타우로콜

산, 데옥시콜산 및 리토콜산이다. 이들 담즙산 중 4개는 모두 혈류내로 다시 수송되고, 간으로 되돌아가고, 장간 순환을 통해 재분비될 수 있다(예를 들면, 문헌 [Stael *et al.*, *Diabetes Care* (2009) vol. 32 suppl 2 S237-S245] 참조).

[0008] 1차 담즙산(콜산 및 케노데옥시콜산)은 간에서 합성되는 반면, 2차 담즙산(데옥시콜산 및 리토콜산)은 세균에 의해 생성된다. 상기 4개의 담즙산은 인지질 및 콜레스테롤과 혼합된 미셀로서 쓸개에 저장되기 위해 담세관 내강으로 분비된다. 식사 섭취시, 콜레시스토키닌은 쓸개 수축을 자극하여 미셀 담즙산의 장 내강내로의 방출을 야기하여 소화를 돕는다. 장간 순환은 담즙산의 약 90 내지 95%가 회장 원위부로부터 재흡수되고 간으로 다시 수송되게 할 수 있고; 상기 담즙산 흡수 및 수송은 주로 주심(pericentral) 간세포에 의해 일어난다. 재흡수되지 않는 약 5%의 담즙산은 대변으로 배출되며, 상기 손실량은 이어서 간에서의 신생 담즙산 합성에 의해 대체된다(예를 들면, 문헌 [Rose *et al.*, *Cell Metabolism*, 14:1, pp 123-130 (6 July 2011)] 참조).

[0009] 1차 담즙산(케노데옥시콜산 및 콜산)은 파네소이드-X-수용체(FXR), 프로그난-X-수용체(PXR) 및 구조적 안드로스탄 수용체(CAR)의 생리적 리간드/활성화제이고, 리토콜산은 비타민 D 수용체(VDR) 및 G-단백질 연결 수용체 TGR5에 대한 리간드이다. FXR은 담즙산에 대해 높은 선택성을 나타내고; 반대로, PXR 및 CAR은 지질 항상성을 생체이물 대사 와 통합시키는 많은 수용체에 작용한다. FXR, PXR, CAR 및 TGR5는 지질 및 글루코스 항상성 및 에너지 소비를 조절하는데 뿐 아니라, 간 및 말초 인슐린 민감성을 조절하는데 상승적 활성을 나타낸다. 계면활성제 또는 세척제로서, 담즙산은 세포에 잠재적으로 독성이며, 담즙산 풀의 크기는 간 및 장 내에서 엄격하게 조절되어 세포독성 축적을 방지한다. 담즙산 풀 크기가 증가하는 경우, FXR을 포함하여 여러 핵 수용체들의 상호작용을 수반하는 피드백 메커니즘이 활성화되어 신생 담즙산 합성을 억제한다(예를 들면, 문헌 [Fiorucci *et al.*, *Prog Lipid Res.* 2010 Apr; 49(2):171-85. Epub 2009 Dec 2] 참조).

[0010] 간에서 담즙산의 합성은 호르몬 FGF19에 의해 반작용적으로 조절된다. FGF19는 장에서 분비되며 간에 Cyp7a1을 억제하도록 신호를 보낸다. 비교하면, 식사후 장항단 담즙산 흐름으로 인한 장내 FXR 활성화는 또한 FGF19의 발현을 유도하고, 이것은 소장 상피 세포에 의해 방출되고 순환되어 간세포 FGF 수용체 4(FGFR4) 수용체에 결합하고; 상기 FGFR4 수용체는 c-Jun NH₂-말단 키나제(JNK) 경로 활성화를 통한 담즙산 합성에서의 감소를 신호한다. CYP7A1의 억제는 매일의 섭취-단식 주기에 대응하여 간내 콜레스테롤로부터 담즙산의 감소된 합성을 야기한다.

[0011] 치료적 영향

[0012] 본원에 기술된 바와 같이, 비정상적 담즙산 항상성은, 담즙정체증, 문맥대정맥 셉트(portosystemic shunt), 크론(Crohn)병 및 간 미세혈관 이형성증을 포함하여, 많은 질환을 야기하거나 악화시킬 수 있다. 또한, 담즙산은, 복부 비만, 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 증가된 혈압 및 응고항진을 포함하는 일단의 심혈관 질환 위험 인자들인 대사 증후군을 조절하는데 역할을 한다. 따라서, 담즙산 활성의 조절은 많은 유리한 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0013] 지질- 및 글루코스-관련 질환

[0014] 담즙산(또는 비스테로이드성 합성 FXR 작용물질)에 의한 FXR의 활성화는 혈장 트라이글리세리드를 저하시키고, 당뇨병 마우스에서 고혈당증을 개선하는 것으로 밝혀졌다. 담즙산은 또한 G-단백질 연결 수용체 TGR5의 활성화를 통해 마우스에서 FXR-비의존적 방식으로 에너지 소비를 조절할 수 있다. 따라서, FXR 활성화 및 담즙산 대사의 조절은, 예를 들면, 대사증후군 및 제 2형 당뇨병의 치료에 치료적 접근방법을 제공할 수 있다(예를 들면, 문헌 [Lefebvre *et al.*, *Physiol Rev.* 2009 Jan;89(1):147-91] 참조).

[0015] 담즙산 합성(회장 절제와 함께)은 담즙산의 장간 순환을 파괴하고, 혈장내 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 감소시키고, HDL 콜레스테롤, 아포지단백질(apo)-AI 및 트라이글리세리드의 수준을 증가시킨다. 담즙산의 간으로의 복귀를 방해하는 직접적인 결과로서, cyp7a1 발현이 활성화되고 콜레스테롤의 담즙산으로의 전환이 자극된다. 따라서, 담즙산을 장에 격리시키는 약제(예를 들면, 콜레스티라민)는 그의 재흡수를 방지하여, 보상 메커니즘으로서 더 많은 내인성 콜레스테롤이 담즙산의 생성으로 이동되게 하여서 감소된 콜레스테롤 수준을 유도한다.

[0016] 담즙산 합성으로의 증가된 우회로 인한 간내 콜레스테롤의 고갈은 증가된 간내 LDL 수용체 발현을 유도하고, 이것은 담즙산 합성 또는 회장 절제에 의해 생성된 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 감소의 원인이 되는 LDL 수용체 발현을 야기한다. HDL 콜레스테롤 및 트라이글리세리드 대사 둘 다에서 FXR에 대한 비의존적 조절 역할

이 있는 것으로 생각된다.

- [0017] 언급했듯이, 담즙산 합성은 또한 제 2형 당뇨병과 연관되는 것으로 밝혀졌다. 담즙산 풀 크기 및 조성, 간내 글루코스 생성 및 장내 글루코스 흡수에서 FXR-매개된 변화, 말초 인슐린 민감성에 대한 영향, 인크레틴 효과 및 에너지 사용을 포함하여 많은 요인들이 글루코스 조절에 기여할 수 있다. 담즙산 합성의 조절은 당뇨병의 치료에 유용할 뿐 아니라, 또한 전-당뇨의 치료에서 임상적 유용성을 찾을 수 있다.
- [0018] 담즙산 흡수불량 및 설사
- [0019] 예를 들면, 담즙산 흡수불량으로부터 비롯되는, 결장에서의 담즙산의 과잉 농도는 만성 설사의 원인이다. 다량의 담즙산이 결장에 유입되는 경우, 이들은 물 분비 및 장 운동을 자극하여, 담즙산 설사(BAD)로 지칭되는 질병인 만성 설사를 야기한다. 보다 특히, 담즙산 운반체의 장내 발현이 감소되는 경우, 장은 담즙산 재흡수에 덜 효과적이다(제 1형 담즙산 흡수불량). 유사하게, 장 운동이 위장 수술에 의해 영향을 받거나, 담즙산이 소장내 세균 과성장에 의해 탈결합되는 경우, 흡수는 덜 효과적이다(제 3형 담즙산 흡수불량). 어떤 명백한 질환의 징후를 나타내지 않는 매우 소집단의 환자도 있다(제 2형 담즙산 흡수불량)(일반적으로, 문헌 [Walters *et al.*, Clin. Gastroenterol Hepatol. 7:1189-1194 (Nov 2009)] 참조).
- [0020] 담즙정체증 및 원발성 담즙성 간경변
- [0021] 담즙정체증의 질병은 간의 내부 또는 외부에서 담즙 분비에 급성 또는 만성 중단(예를 들면, 폐색을 통해)에 의해 야기된다. 담즙 생성의 실패는 진행성 담즙정체성 간 손상 및 사망을 야기한다. 폐색은 담즙염, 담즙 색소 빌리루빈 및 지질이 정상적으로 배출되는 대신 혈류 중에 축적되게 한다. 만성 담즙정체증의 증상으로는 피부 변색, 스크래칭에 의해 야기된 흉터 또는 피부 손상, 뼈 통증, 황색종 또는 안검황색종이 포함된다. 진행성 담즙정체증을 갖는 환자는 불편함을 느끼고, 쉽게 피곤하고 종종 구역질이 난다. 복통, 및 식욕부진, 구토 및 발열과 같은 전신 증상들은 통상적으로 담즙정체증을 야기하는 기저 질병에 기인한다.
- [0022] 간내 담즙정체증은 통상적으로 간에 의해 또는 간염과 유사한 증상을 유발하는 약제에 의해 야기된다. 증상들은 통상적으로 약제의 중단후에 없어지긴 하지만, 클로르프로마진을 포함한 페노티아진-유도체 약제는 갑작스러운 발열 및 염증을 야기할 수 있다. 드문 경우로, 하기에서 추가로 논의되는 만성 담즙성 간경변과 유사한 상태는 약제가 중단된 후에도 지속된다. 일부 환자들은, 예를 들면, 트라이사이클릭 항우울제(예를 들면, 아미트립틸린 및 이미프라민) 및 페닐부타존에 대해 유사한 반응을 경험한다. 간내 담즙정체증은 또한 알콜성 간질환, 원발성 담즙성 간경변, 및 전이된 암을 포함한 다른 원인을 가질 수 있다.
- [0023] 비교하면, 특정 약제의 부작용, 수술 합병증, 증상, 조직-파괴 감염 또는 정맥내 영양공급을 포함하여, 간의 담즙정체증의 여러 원인이 존재한다. 간의 담즙정체증은 쓸개로부터 십이지장으로의 담즙의 흐름을 차단하는(예를 들면, 총담관을 막는 결석에 의해) 종양 및 담석과 같은 질병에 의해 야기될 수 있다. 간의 담즙정체증은 또한 체장암에 의해서, 및 덜 흔하게 총담관의 비-암성 협소화, 유관암 또는 체장의 질환의 결과로서 야기될 수 있다.
- [0024] 간내 및 간의 담즙정체증 둘 다의 증상으로는 황달, 진한색 소변 및 연한색 대변이 포함된다. 질병이 진행되면 피부 전체의 가려움증이 심할 수 있다.
- [0025] 임신성 간내 담즙정체증(ICP)은 흔히 임신 중기 및 후기중에 발생하며, 임신중 황달의 두번째로 가장 흔한 원인이다. 증상은 통상적으로 아기 출산후 2 내지 4주 이내에 사라지지만, 나중에 다시 산모가 되면 재발할 수 있다. 유사한 질병이 경구용 피임약을 복용하는 일부 여성에서 발생하지만, 증상은 경구용 피임약의 사용 중단시 사라진다.
- [0026] 담즙산 합성의 선천성 이상은 때때로 신생아 담즙정체증으로 나타나는 희귀한 유전 질환이다. 상기 이상은 정상적인 담즙산을 생성하지 못하고 비정상적 담즙산 및 담즙산 중간체의 축적을 특징으로 한다. 진단되지 않거나, 적절하지 않게 진단되는 경우, 상기 선천성 이상은 간부전 또는 진행성 만성 간 질환을 야기할 수 있다.
- [0027] 약물-유도성 담즙정체증은 화학치료 또는 다른 약물치료의 합병증일 수 있다. 약물-유도성 담즙정체증의 2가지 주요 유형은 특이 반응 및 직접적인 독성 손상이다. 특이 반응은 치료 개시때 또는 그 후에 일어날 수 있다. 알레르기성 반응은 변화되며 섭취되는 약제의 양과 관련되지 않는다.
- [0028] 직접적 독성 손상에서, 증상의 중증도는 수반되는 약제의 양과 비례한다. 상기 질병은 치료가 시작된 직후에 발생하고, 예측가능한 패턴을 따르며 통상적으로 간 손상을 야기한다. 직접적 독성 반응은 클로르프로마진을

복용하는 모든 환자의 1%에서 발생한다.

- [0029] 양성 가족성 재발성 담즙정체증의 희귀한 질병은 가려움증 및 황달의 짧은 반복적 에피소드를 특징으로 하지만, 상기 증상들은 흔히 사라지고 상기 질병은 간경변을 야기하지 않는다(일반적으로, 문헌 [Rose *et al.*, Cell Metabolism 14(1):123-30 (July 2011)] 참조).
- [0030] 원발성 담즙성 간경변(PBC)은 주로 담즙산을 간 밖으로 수송하는 담관의 자가면역 파괴로부터 비롯되어 담즙정체증을 야기하는 진행성 간 질환이다. 질환이 진행됨에 따라, 담즙산의 지속적인 독성 증가가 만성 염증 및 섬유증에 의해 뚜렷해지는 진행성 간 손상을 야기한다.
- [0031] PBC는 드물지만, 가장 흔한 담즙정체성 간 질환이며 미국에서 간 이식의 다섯번째 가장 흔한 원인이다. PBC 환자들의 대부분은 초기 진단시에 무증상이지만, 대부분 시간 경과에 따라 피로 및 소양증과 같은 증상이 나타난다. 황달은 진행성 질환으로부터 비롯될 수 있다. 필요한 것은 아니지만, PBC의 진단을 확인하기 위해 간 생검을 이용할 수 있으며, 간 기능의 지표를 제공하기 위해 흔히 빌리루빈을 모니터링한다. 담즙산-매개 독성에 대해 간 세포에 의해 방출된 효소인 ALP의 증가된 혈청 수준이 일반적으로 치료 반응 및 예후의 지표로서 환자에서 밀접하게 모니터링된다.
- [0032] PBC에 대한 관리 요법의 표준인 우르소디올을 투여받음에도 불구하고, 진행성으로 확인된 PBC에서 환자들의 상당수가 5년 이내에 간 부전, 이식 또는 사망으로 진행될 것이다. 그 결과, 대체 요법이 현재 평가되고 있다. 잠재적으로 유망한 한 약제는 OCA이고, 1차 인간 담즙산 케노데옥시콜린산 또는 CDCA로부터 유도된 담즙산 유사체 및 FXR 작용물질이다. OCA는 우르소디올에 대해 부적절한 치료 반응을 갖는 환자, 또는 우르소디올을 견뎌낼 수 없는 환자에 대해 평가되고 있다(Intercept Pharmaceuticals, New York).
- [0033] 원발성 경화성 담관염
- [0034] 원발성 경화성 담관염은 담도계의 파괴 및 담즙성 간경변을 야기하는 만성 섬유성 염증 과정이다. 환자의 80% 초과에서 간내 및 간의 담관 둘 다에 협착이 존재하지만, 상기 환자들의 약 10%는 간내 협착만을 갖는 반면, 5% 미만은 간의 협착만 가질 것이다. 완화 및 재발이 질환 과정의 특징이다. 원발성 경화성 담관염의 원인은 알려져 있지 않지만, 면역 조절의 유전적 이상, 바이러스 감염, 장내 세균으로부터의 독소, 문정맥계 내의 세균, 허혈성 혈관 손상 및 장내 세균으로부터의 독성 담즙산 중 하나 이상을 통해 담관에 손상이 일어나는 것으로 생각된다.
- [0035] 원발성 경화성 담관염을 갖는 환자들의 대부분은 기저 염증성 장 질환(궤양성 대장염 또는 크론병)을 갖는다. 환자들은 크론병보다 궤양성 대장염을 가지기가 더 쉽고(85% 대 15%), 모든 궤양성 대장염 환자의 약 2.5 내지 7.5%가 원발성 경화성 담관염을 갖는다. 원발성 경화성 담관염은 일부 환자에서 장기간동안 진행이 중단된 채 유지될 수 있지만; 대부분의 경우에서 상기 질환은 진행성이다.
- [0036] 미국에서 원발성 경화성 담관염의 유병률은 100,000명의 인구당 약 1 내지 6 경우이며, 대다수가 백인이다. 원발성 경화성 담관염을 가진 환자의 약 75%가 진단시 약 40세의 평균 연령을 가진 남성이다. 초기 단계에서 상기 질환의 관리는 질환 진행을 막기 위한 약물의 사용을 포함한다. 내시경 및 수술적 접근방법은 증상이 발생할 때를 위해 확보된다. 간 이식이 궁극적으로 필요할 수 있으며 완치의 유일한 기회를 제공한다. 원발성 경화성 담관염을 갖는 환자들은 담관암에 걸릴 위험이 증가한다(10 내지 15%).
- [0037] 원발성 경화성 담관염을 갖는 대부분의 환자는 증상을 나타내지 않으며 통상적으로, 통상적인 혈액 검사상의 간 기능의 이상 생화학 검사의 검출에 의해 진단된다. 증상이 발생할 때 증상은 담즙 흐름의 폐쇄의 결과이며 황달, 가려움증, 우측 상복부 통증, 발열 및 오한을 포함한다. 증상은 또한 체중감소 및 피로를 포함할 수 있다. 환자들은 진행성 질환의 존재에도 불구하고 수년동안 무증상으로 유지될 수 있으며, 증상의 발생은 통상적으로 진행성 질환의 존재를 시사한다.
- [0038] 진단
- [0039] 담즙산 흡수불량은 SeHCAT(23-셀레노-25-호모-타우로콜산(셀레늄 호모콜산 타우린 또는 타우로셀콜산)) 핵 의학 검사에 의해 용이하게 진단된다. 대체 진단 검사는 담즙산 전구체인 7 알파-하이드록시-4-클레스텐-3-온의 혈청내 측정을 포함한다.
- [0040] 치료
- [0041] 담즙산 격리제(예를 들면, 분말 형태의 콜레스티라민 및 콜레스티폴)가 담즙산 흡수불량을 치료하기 위해 사용

되는 주요 약제이다. 유감스럽게도, 많은 환자들이, 종종 수치 분말의 불량한 질감 및 맛으로 인해 콜레스티라민 및 콜레스티폴을 견디지 못한다. 다행스럽게도, 담즙산 격리제 콜레세브이람은 정제 형태로 시판되며 종종 더 잘 받아들여진다.

[0042] 모든 담즙산 격리제는 다른 화합물에 결합할 수 있으며, 또한 지용성 비타민(A, D, E 및 K)의 결핍이 일어날 수 있어 비타민 보충제의 투여를 필요로 할 수도 있다.

[0043] 치환 및 대체 요법도 또한 담즙산 항상성과 연관된 특정 질환에서 유용한 것으로 입증되었다. 치환 요법에서는, 내인성 담즙산의 세포독성을 감소시키기 위해, 또는 담즙 콜레스테롤 분비를 감소시키도록 콜레스테롤 대사를 조절하기 위해 순환 담즙산의 조성이 변화된다. 반대로, 담즙산 대체는 담즙산 결핍을 고치는 것을 돕는다.

[0044] 치환 요법

[0045] 1차 담즙산 케노데옥시콜산(CDCA)의 투여는 담즙 콜레스테롤 분비의 감소 및 담석의 점진적 용해를 나타내었다. CDCA는 점진적으로 우르소데옥시콜산(UDCA)으로 대체되었는데, 이는 후자가 어떤 간독성도 야기하지 않았기 때문이다. 케노데옥시콜산은 인간에서 약간 간독성이지만, 특정 동물에서 상기 약물은 매우 간독성이다. 콜레스테롤 담석 용해를 위한 UDCA 투여의 효능 및 안전성에도 불구하고, 증상을 나타내는 질환의 신속한 치유를 제공하는 복강경 담낭절제술의 성공으로 인해 오늘날 상기 UDCA는 자주 사용되지는 않는다. 이에 반해, 약물 요법은 수개월의 치료를 요하고, 항상 돌을 용해시키는 것은 아니며, 일부 환자에서는 점진적인 재발이 이어진다.

[0046] UDCA 요법은 원발성 담즙성 간경변을 갖는 환자에서, 여러 메커니즘을 수반하기 쉬운 효과로서, 간 검사 결과를 개선하는 것으로 나타났다. UDCA 요법은 또한 임신과 연관된 담즙정체증 및 총 비경구 영양과 연관된 담즙정체증과 같은 다른 담즙정체성 질병에서 유리한 효과를 나타내었다.

[0047] 대체 요법

[0048] 담즙산 대체는, 통상적으로 세포독성 담즙산 전구체의 합성을 억제하고 1차 담즙산의 장간 순환내로의 유입을 회복시키기 위해 케노데옥시콜산(CDCA) 또는 우르소데옥시콜산(UDCA)의 혼합물을 사용하여, 담즙산 생합성의 선천성 이상에 이용된다.

[0049] 단장 증후군을 갖는 환자에서는, 장 근위부에서 담즙산 결핍이 일어나 손상된 미셀 가용화를 유발한다. 이에 더해 감소된 표면적 및 신속한 체류 시간은 심한 지방 흡수불량을 초래한다. 합성 담즙산 유사체인 콜릴사르코신(콜릴-N-메틸글리신)은 단장 증후군을 갖는 환자에서 지질 흡수를 증가시키는 것으로 밝혀졌으며, 상기 물질은 탈결합 및 탈하이드록실화에 저항성이다.

[0050] 크론 회장염에 따르는 담즙산 설사를 갖는 환자는 글루코코르티코이드 치료에 의해 도움받을 것이며, 미세형 대장염도 또한 스테로이드에 의해 도움받는다. 부데소니드, 및 항생물질을 포함하여 기타 약제들의 투여가 특정 상황에서 유용하다.

[0051] 상기에서 상술한 바와 같이, 대체 요법이 우르소디올에 대해 부적절한 치료 반응을 갖는 환자 또는 우르소디올을 견딜 수 없는 환자에 대해 대체 요법이 평가되고 있긴 하지만, PBC의 치료는 일반적으로 우르소디올의 투여를 수반한다.

[0052] 따라서, 예를 들면, 인간과 같은 포유동물에서, 상기 질환 및 다음을 포함하나 이로 한정되지는 않는 담즙산 질환의 치료가 필요하다: 대사 증후군; 지질 또는 글루코스 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, 원발성 담즙성 간경변(PBC), 원발성 가족성 간내 담즙정체증(PFIC)(예를 들면, 진행성 PFIC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 임신성 간내 담즙정체증(PIC), 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로젠)), 및 간외 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한, 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, 비-알콜성 지방간염(NASH), 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상. 본 발명은 상기 필요를 충족시키며 관련된 이점들을 제공한다.

발명의 내용

- [0054] 본 발명은, 부분적으로, 담즙산 항상성 조절 활성화와 같은 하나 이상의 활성을 갖는 FGF19 펩티드 서열의 변이체, FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 융합체, 및 FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 융합체(키메라)의 변이체를 기반으로 한다. FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 상기 변이체 및 융합체(키메라)는 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위해 사용되는 서열을 포함한다. FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 상기 변이체 및 융합체(키메라)는 또한 간세포암종(HCC) 생성 또는 HCC 중앙형성을 실질적으로 또는 상당히 증가시키거나 유도하지 않는 서열을 포함한다. FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 상기 변이체 및 융합체(키메라)는 또한 지질 프로필의 실질적인 상승 또는 증가를 유도하지 않는 서열을 포함한다.
- [0055] 한 태양에서, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 방법 또는 용도는, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위해, 다음을 포함하는 키메라 펩티드 서열을 투여하는 것을 포함한다: a) 7개 이상의 아미노산 잔기를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, DSSPL 또는 DASP를 포함하는 N-말단 영역; 및 b) 서열번호 99[FGF19]의 일부를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 16 내지 29(WGDPRLRLHLYTSG; 서열번호 169)(여기서, W 잔기는 C-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치에 상응한다)를 포함하는 C-말단 영역.
- [0056] 또 다른 태양에서, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 방법 또는 용도는, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위해, 다음을 포함하는 키메라 펩티드 서열을 투여하는 것을 포함한다: a) 서열번호 100[FGF21]의 일부를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, 아미노산 잔기 GQV(여기서, V 잔기는 N-말단 영역의 마지막 아미노산 위치에 상응한다)를 포함하는 N-말단 영역; 및 b) 서열번호 99[FGF19]의 일부를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 21 내지 29, RLRHLYTSG(서열번호 185)(여기서, R 잔기는 C-말단 영역의 첫번째 위치에 상응한다)를 포함하는 C-말단 영역.
- [0057] 또 다른 태양에서, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 방법 또는 용도는, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위해, 다음을 포함하는 키메라 펩티드 서열을 투여하는 것을 포함한다: a) 서열번호 100[FGF21]의 일부를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, 아미노산 잔기 GQV(여기서, V 잔기는 N-말단 영역의 마지막 아미노산 위치에 상응한다)를 포함하는 서열번호 100[FGF21]의 5개 이상의 연속 아미노산을 포함하는 N-말단 영역; 및 b) 서열번호 99[FGF19]의 일부를 포함하고, 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 가지며, 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 21 내지 29, RLRHLYTSG(서열번호 185)(여기서, R 잔기는 C-말단 영역의 첫번째 위치에 상응한다)를 포함하는 C-말단 영역.
- [0058] 또 다른 태양에서, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 방법 또는 용도는, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위해, 다음 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어지는 펩티드 서열을 투여하는 것을 포함한다: a) 기준서열 또는 야생형 FGF19에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 FGF19 서열 변이체; b) 기준서열 또는 야생형 FGF21에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 FGF21 서열 변이체; c) FGF21 서열의 일부에 융합된 FGF19 서열의 일부; 또는 d) FGF19 및/또는 FGF21 서열 일부가 기준서열 또는 야생형 FGF19 및/또는 FGF21에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는, FGF21 서열의 일부에 융합된 FGF19 서열의 일부.
- [0059] 다양한 특정 태양들에서, 키메라 펩티드 서열은, 아미노산 잔기 GQ를 포함하는 서열번호 100[FGF21]의 6개 이상의 연속 아미노산을 갖는 N-말단 영역을 갖거나; 아미노산 잔기 GQV를 포함하는 서열번호 100[FGF21]의 7개 이상의 연속 아미노산을 갖는 N-말단 영역을 갖는다.
- [0060] 다양한 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은 서열번호 99[FGF19]의 카복시-말단 아미노산 21 내지 194에 융합된 서열번호 100[FGF21]의 아미노-말단 아미노산 1 내지 16을 갖거나, 펩티드 서열은 서열번호 100[FGF21]의 카복시-말단 아미노산 147 내지 181에 융합된 서열번호 99[FGF19]의 아미노-말단 아미노산 1 내지 147(M41)을 갖거나, 펩티드 서열은 서열번호 100[FGF21]의 카복시-말단 아미노산 17 내지 181에 융합된 서열번호 99[FGF19]의 아미노-말단 아미노산 1 내지 20(M44)을 갖거나, 펩티드 서열은 서열번호 99[FGF19]의 카복시-말단 아미노산 148 내지 194에 융합된 서열번호 100[FGF21]의 아미노-말단 아미노산 1 내지 146(M45)을 갖거나, 펩티드 서열은 서열번호 100[FGF21]의 내부 아미노산 17 내지 146에 융합되거나, 서열번호 99[FGF19]의 카복시-말단 아미노산 148

내지 194에 융합된 서열번호 99[FGF19]의 아미노-말단 아미노산 1 내지 20(M46)을 갖는다.

- [0061] 다양한 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은, 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 125 내지 129, EIRPD에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나; 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 126 내지 128, IRP에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나; 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 127 및 128, RP에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖거나; 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 1 내지 124에 대해 및/또는 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 130 내지 194에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는다. 보다 특히, 예를 들면, 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 127 및 128, IRP 중 하나에 치환을 갖는 펩티드 서열(여기서, 하나 이상의 아미노산 치환은 R127L 또는 P128E이다).
- [0062] 본 발명의 방법 및 용도는 본원에 나타낸 바와 같은 펩티드 또는 키메라 서열을 사용하여 실시될 수 있다. 예를 들면, 본원에 M1 내지 M98, 또는 M101 내지 M160, 또는 서열번호 1 내지 98, 101 내지 135, 또는 138 내지 196으로 나타낸 임의의 펩티드 서열을 포함하거나 그로 이루어진 서열, 표 1 내지 10에 나타낸 임의의 서열을 포함하거나 그로 이루어진 펩티드 서열, 또는 본원의 서열목록에 나타낸 임의의 서열을 포함하거나 그로 이루어진 펩티드 서열.
- [0063] 본 발명의 방법 및 용도는 임의의 적합한 길이를 갖는 펩티드 또는 키메라 서열을 사용하여 실시될 수 있다. 특정 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열의 N-말단 또는 C-말단 영역은 약 20 내지 약 200개 아미노산 잔기의 길이이다. 다른 특정한 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 아미노 말단으로부터, 카복시-말단으로부터, 또는 내부적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산 결실을 갖는다. 또 다른 특정한 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 약 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100개 이상의 아미노산들의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 N-말단 영역 또는 C-말단 영역을 갖는다. 또 다른 보다 특정한 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 FGF19 또는 FGF21의 약 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100개 이상의 아미노산들의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 이루어지는, FGF19 서열 일부, 또는 FGF21 서열 일부를 갖는다.
- [0064] 다양한 양태에서, 펩티드 서열은 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 16 내지 20의 WGDPI 서열에 상응하는 WGDPI(서열번호 170) 서열 모티프를 갖거나; FGF19의 아미노산 16 내지 20의 FGF19 WGDPI(서열번호 170) 서열에 상응하는, 치환되거나 돌연변이되거나, 부재하는 WGDPI(서열번호 170) 서열 모티프를 갖거나; 치환되거나 돌연변이되거나, 부재하는 하나 이상의 아미노산을 갖는 WGDPI(서열번호 170) 서열을 갖는다. 다양한 다른 추가의 양태에서, 상기 펩티드 서열은 아미노산 16 내지 20에서 FGF19 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열과 분명히 다르다.
- [0065] 다양한 또 다른 양태에서, N-말단 영역은 아미노산 잔기 VHYG(서열번호 101)를 포함하거나, N-말단 영역은 아미노산 잔기 DASPHVHYG(서열번호 102)를 포함하거나, N-말단 영역은 아미노산 잔기 DSSPLVHYG(서열번호 103)를 포함한다. 보다 특히, 한 양태에서, G는 N-말단 영역의 마지막 위치에 상응한다.
- [0066] 다양한 또 다른 양태에서, N-말단 영역은 아미노산 잔기 DSSPLLQ(서열번호 104)(여기서, Q 잔기는 N-말단 영역의 마지막 아미노산 위치에 상응한다)를 포함하거나, 아미노산 잔기 DSSPLLQFGGQV(서열번호 105)(여기서, V 잔기는 N-말단 영역의 마지막 위치에 상응한다)를 포함한다.
- [0067] 보다 특히, N-말단 영역은 또한 다음을 포함한다: RHPIP(서열번호 106)(여기서, R은 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치이다); 또는 HPIP(서열번호 107)(여기서, H는 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치이다); 또는 RPLAF(서열번호 108)(여기서, R은 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치이다); 또는 PLAF(서열번호 109)(여기서, P는 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치이다); 또는 R(여기서, R은 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치이다).
- [0068] 다양한 다른 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 N-말단 영역의 처음 4개 아미노산 잔기인 아미노산 잔기 HPPI(서열번호 107)를 갖는다. 다양한 또 다른 양태들에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 N-말단 영역의 첫번째 위치에 R 잔기를 갖거나, N-말단 영역의 첫번째 위치는 M 잔기이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 MR 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 RM 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 RD 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 DS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 MD 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째 및 두번째 위치는 MS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 세번째

까지 위치는 MDS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 세번째까지 위치는 RDS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 세번째까지 위치는 MSD 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 세번째까지 위치는 MSS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 세번째까지 위치는 DSS 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 네번째까지 위치는 RDSS(서열번호 115) 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 네번째까지 위치는 MDSS(서열번호 116) 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 다섯번째까지 위치는 MRDSS(서열번호 117) 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 다섯번째까지 위치는 MSSPL(서열번호 113) 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 여섯번째까지 위치는 MDSSPL(서열번호 110) 서열이거나, N-말단 영역의 첫번째부터 일곱번째까지 위치는 MSDSSPL(서열번호 111) 서열이다.

- [0069] 다양한 다른 특정한 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 N-말단 영역 첫번째 아미노산 위치에 M 잔기, R 잔기, S 잔기, H 잔기, P 잔기, L 잔기 또는 D 잔기를 갖는다. 다양한 대안적인 특정 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 N-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치에 M 잔기 또는 R 잔기를 갖지 않는다.
- [0070] 추가의 다양한 다른 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 하기 서열들 중 어느 하나를 갖는 N-말단 영역을 갖는다: MDSSPL(서열번호 110), MSDSSPL(서열번호 111), SDSSPL(서열번호 112), MSSPL(서열번호 113) 또는 SSPL(서열번호 114).
- [0071] 다양한 또 다른 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 C-말단 영역의 마지막 위치에 서열번호 99[FGF19]의 대략 잔기 194에 상응하는 잔기를 갖는다.
- [0072] 다양한 보다 특정한 양태에서, 펩티드 서열은 하기 서열들 중 어느 하나를 갖거나, 그로 이루어진다:
- [0073] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M3)(서열번호 3);
- [0074] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE E IREDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M140)(서열번호 194);
- [0075] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE EILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M160)(서열번호 196);
- [0076] RDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE E IRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M69)(서열번호 69);
- [0077] RDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE E IRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M52)(서열번호 52);
- [0078] RHPIDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE E IRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M5)(서열번호 5);
- [0079] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFE E IRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M5-R)(서열번호 160);
- [0080] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDGTVGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHSLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(M71)(서열번호 71);
- [0081] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDGTVGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(M72)(서열번호 72);
- [0082] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDGTVGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGGEGCHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE(M73)(서열번호 73);

- [0083] RPLAFSDASPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M1)(서열 번호 1 또는 139);
- [0084] RPLAFSDSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M2)(서열 번호 2 또는 140);
- [0085] RDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M48)(서열번호 48 또는 6 또는 148);
- [0086] RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M49)(서열 번호 49 또는 7 또는 149);
- [0087] RHPIDSSPLLQFGDQVRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIL EDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M50)(서열번호 50);
- [0088] RHPIDSSPLLQFGGNVRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M51)(서열번호 51 또는 36 또는 155);
- [0089] MDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M53)(서열번호 192);
- [0090] MRDSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDS16MDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M70)(서열 번호 70);
- [0091] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EILPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M139)(서열번호 193); 또는
- [0092] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EILCDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M141)(서열번호 195); 또는 상기 펩티드 서열 중 어느 하나의 하위서열 또는 단편. 상기 펩티드 서열들 중 임의서열의 특정 태양에서, R 말단 잔기는 결실된다.
- [0093] 다양한 또 다른 특정 양태에서, 펩티드 서열의 N-말단은 다음 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어진다:
- [0094] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M5-R)(서열번호 160의 아미노산 1 내지 25);
- [0095] DSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M6-R)(서열번호 6의 아미노산 2 내지 22);
- [0096] RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M7)(서열번호 7의 아미노산 1 내지 27);
- [0097] HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSG(M8-R)(서열번호 8의 아미노산 2 내지 26);
- [0098] HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M9-R)(서열번호 9의 아미노산 2 내지 28);
- [0099] HPIPDSSPHVHYGWGDP IRLRHLTYSG(M10-R)(서열번호 10의 아미노산 2 내지 28);
- [0100] RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLTYSG(M11)(서열번호 11의 아미노산 1 내지 27);
- [0101] RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M12)(서열번호 12의 아미노산 1 내지 29);
- [0102] RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M13)(서열번호 13의 아미노산 1 내지 27);
- [0103] HPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLTYSG(M14-R)(서열번호 14의 아미노산 2 내지 26);

- [0104] RPLAFSDAGPHVHYGGQVRLRHLTYTSG(M15)(서열번호 15의 아미노산 1 내지 27);
- [0105] RPLAFSDAGPHVHWGDP IRLRHLTYTSG(M16)(서열번호 16의 아미노산 1 내지 27);
- [0106] RPLAFSDAGPHVHWGDP IRLRHLTYTSG(M17)(서열번호 17의 아미노산 1 내지 27);
- [0107] RPLAFSDAGPHYWGDP IRLRHLTYTSG(M18)(서열번호 18의 아미노산 1 내지 27);
- [0108] RPLAFSDAGPVYWGDP IRLRHLTYTSG(M19)(서열번호 19의 아미노산 1 내지 27);
- [0109] RPLAFSDAGPVHWGDP IRLRHLTYTSG(M20)(서열번호 20의 아미노산 1 내지 27);
- [0110] RPLAFSDAGPVHYWGDP IRLRHLTYTSG(M21)(서열번호 21의 아미노산 1 내지 27);
- [0111] RPLAFSDAGPHVHWGDP IRLRHLTYTSG(M22)(서열번호 22의 아미노산 1 내지 27);
- [0112] RPLAFSDAGPHHWGDP IRLRHLTYTSG(M23)(서열번호 23의 아미노산 1 내지 27);
- [0113] RPLAFSDAGPHHYWGDP IRLRHLTYTSG(M24)(서열번호 24의 아미노산 1 내지 27);
- [0114] RPLAFSDAGPHVYWGDP IRLRHLTYTSG(M25)(서열번호 25의 아미노산 1 내지 27);
- [0115] RPLAFSDSSPLVHWGDP IRLRHLTYTSG(M26)(서열번호 26의 아미노산 1 내지 27);
- [0116] RPLAFSDSSPHVHWGDP IRLRHLTYTSG(M27)(서열번호 27의 아미노산 1 내지 27);
- [0117] RPLAFSDAGPHVWGP IRLRHLTYTSG(M28)(서열번호 28의 아미노산 1 내지 26);
- [0118] RPLAFSDAGPHVHYWGP IRLRHLTYTSG(M29)(서열번호 29의 아미노산 1 내지 28);
- [0119] RPLAFSDAGPHVHYAWGDP IRLRHLTYTSG(M30)(서열번호 30의 아미노산 1 내지 29);
- [0120] RHP IPDSSPLLQFGAQVRLRHLTYTSG(M31)(서열번호 31의 아미노산 1 내지 26);
- [0121] RHP IPDSSPLLQFGDQVRLRHLTYTSG(M32)(서열번호 32의 아미노산 1 내지 26);
- [0122] RHP IPDSSPLLQFGPQVRLRHLTYTSG(M33)(서열번호 33의 아미노산 1 내지 26);
- [0123] RHP IPDSSPLLQFGGAVRLRHLTYTSG(M34)(서열번호 34의 아미노산 1 내지 26);
- [0124] RHP IPDSSPLLQFGGEVRLRHLTYTSG(M35)(서열번호 35의 아미노산 1 내지 26);
- [0125] RHP IPDSSPLLQFGGNVRLRHLTYTSG(M36)(서열번호 36의 아미노산 1 내지 26);
- [0126] RHP IPDSSPLLQFGGQARLRHLTYTSG(M37)(서열번호 37의 아미노산 1 내지 26);
- [0127] RHP IPDSSPLLQFGGQIRLRHLTYTSG(M38)(서열번호 38의 아미노산 1 내지 26);
- [0128] RHP IPDSSPLLQFGGQTRLRHLTYTSG(M39)(서열번호 39의 아미노산 1 내지 26);
- [0129] RHP IPDSSPLLQFGWQPVRRLRHLTYTSG(M40)(서열번호 40의 아미노산 1 내지 28);
- [0130] DAGPHVHYWGDP IRLRHLTYTSG(M74-R)(서열번호 74의 아미노산 2 내지 24);
- [0131] VHYWGDP IRLRHLTYTSG(M75-R)(서열번호 75의 아미노산 2 내지 19);
- [0132] RLRLTYTSG(M77-R)(서열번호 77의 아미노산 2 내지 10);
- [0133] RHP IPDSSPLLQFGWGP IRLRHLTYTSG(M9)(서열번호 9의 아미노산 1 내지 28);
- [0134] RHP IPDSSPLLQWGP IRLRHLTYTSG(M8)(서열번호 8의 아미노산 1 내지 26);
- [0135] RPLAFSDAGPLLQFGWGP IRLRHLTYTSG(M12)(서열번호 12의 아미노산 1 내지 29);
- [0136] RHP IPDSSPHVHYWGDP IRLRHLTYTSG(M10)(서열번호 10의 아미노산 1 내지 28);
- [0137] RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLTYTSG(M13)(서열번호 13의 아미노산 1 내지 27);
- [0138] RHP IPDSSPHVHYGGQVRLRHLTYTSG(M14)(서열번호 14의 아미노산 1 내지 26);
- [0139] RPLAFSDAGPHVHYGGD IRLRHLTYTSG(M43)(서열번호 43의 아미노산 1 내지 27); 또는

- [0140] RDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSG(M6)(서열번호 6의 아미노산 1 내지 22).
- [0141] 다양한 또 다른 특정한 양태에서, 펩티드 서열은 다음을 포함하거나 그로 이루어진다:
- [0142] HPIDSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 160);
- [0143] DSSPLLQFGGQVRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 138 또는 161);
- [0144] RPLAFSDASPHVHYGWGDP IRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 1 또는 139);
- [0145] RPLAFSDSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 2 또는 140); 또는
- [0146] DSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 141); 또는 상기 펩티드 서열들 중 어느 하나의 하위서열 또는 단편. 상기 펩티드 서열들 중 임의서열의 특정 태양에서, R 말단 잔기는 결실된다.
- [0147] 다양한 또 다른 특정한 양태에서, 펩티드 서열은 C-말단에 서열번호 99[FGF19]의 아미노산 잔기 30 내지 194를 포함하여, 키메라 폴리펩티드를 제공한다.
- [0148] 다양한 또 다른 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 아미노산 치환, 부가, 삽입을 갖거나, 결실된 하나 이상의 아미노산을 갖는 하위서열이다. 펩티드 서열의 상기 아미노산 치환, 부가, 삽입 및 결실은, 예를 들면, N- 또는 C-말단에서, 또는 내부에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산 잔기(10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50개 등)일 수 있다. 예를 들면, 아미노 말단, 카복시 말단으로부터, 또는 내부적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산 결실을 갖는 하위서열. 특정한 양태에서, 아미노산 치환 또는 결실은 FGF19의 아미노산 위치 8 내지 20(AGPHVHYGWGDP)(서열번호 187) 중 임의의 위치에 존재한다.
- [0149] 다양한 보다 특정한 양태에서, 펩티드 또는 키메라 서열은, 펩티드의 C-말단에 위치한 다음으로 나타난 FGF19 서열의 전부 또는 일부를 포함하거나, 아미노 말단 R 잔기가 서열로부터 결실된다:
- [0150] PHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNGRFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 188).
- [0151] 다양한 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 비교 서열보다 더 크거나 더 낮은 기능 또는 활성을 갖는다. 특정 태양에서, 펩티드 서열은, FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDP(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDV(서열번호 172), WGD(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGD(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGD(서열번호 182), WGD(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 감소된 HCC 생성을 갖거나; FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDP(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDV(서열번호 172), WGD(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGD(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGD(서열번호 182), WGD(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 큰 글루코스 저하 활성을 갖거나; FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDP(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDV(서열번호 172), WGD(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGD(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGD(서열번호 182), WGD(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 낮은 지질 증가 활성을 갖거나; FGF19, 또는 FGF19

의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDAI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGD(서열번호 182), WGD(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 낮은 트라이글리세리드, 콜레스테롤, 비-HDL 또는 HDL 증가 활성을 갖거나; 상기 펩티드 서열은 FGF21에 비해 더 낮은 제지방량(lean mass) 감소 활성을 갖는다. 상기 기능 및 활성은, 예를 들면, db/db 마우스에서 시험관내 또는 생체내에서 확인할 수 있다.

[0152] 또 다른 다양한 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 다른 분자의 기능 또는 활성에 영향을 미친다. 한 양태에서, 펩티드 서열은 섬유아세포 성장 인자 수용체 4(FGFR4) 매개 활성을 유지시키거나 증가시킨다. 또 다른 양태에서, 펩티드 서열은 FGFR4에 결합하거나 FGFR4를 활성화시키거나, FGFR4에 검출가능하게 결합하거나 FGFR4를 활성화시키지 않는다. 또 다른 양태에서, 펩티드 서열은 FGFR4에 대한 FGF19 결합 친화도보다 낮거나, 그와 필적하거나 그보다 큰 친화도하에 FGFR4에 결합한다. 또 다른 양태에서, 펩티드 서열은, FGF19가 FGFR4를 활성화시키는 것보다 낮거나, 그와 필적하거나 그보다 큰 정도 또는 양으로 FGFR4를 활성화시킨다.

[0153] 추가의 또 다른 다양한 태양들에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 하나 이상의 L-아미노산, D-아미노산, 비-천연 아미노산 또는 아미노산 모방체, 유도체 또는 유사체를 포함한다. 또 다른 다양한 태양에서, 펩티드 또는 키메라 서열은 연결기 또는 스페이서에 의해 연결된, N-말단 영역, 또는 C-말단 영역, 또는 FGF19 서열 일부, 또는 FGF21 서열 일부를 갖는다.

[0154] 또 다른 태양에서, 키메라 펩티드 또는 펩티드 서열은 약학 조성물에 포함되고, 상기 약학 조성물은 본 발명의 방법 및 용도를 실시하기 위해 사용될 수 있다. 상기 조성물은 불활성 또는 다른 활성 성분들의 혼합물을 포함한다. 한 태양에서, 조성물, 예를 들어, 약학 조성물은 키메라 펩티드 서열 또는 펩티드 서열 및 담즙산 항상성을 개선하는 약제를 포함한다.

[0155] 키메라 펩티드 또는 펩티드 서열의 투여 또는 전달을 포함하는 치료 용도 및 방법도 또한 제공된다. 특정 태양에서, 대상의 치료 용도 또는 방법은 본 발명의 키메라 펩티드 또는 펩티드 서열을 대상, 예를 들면, 본 발명의 펩티드 서열에 의해 치료가능한 질환을 갖거나 질환을 가질 위험이 있는 대상에게, 상기 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 태양에서, 방법 또는 용도는 본 발명의 키메라 펩티드 또는 펩티드 서열을 대상, 예를 들면, 담즙산 관련 또는 연관 질환을 갖는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0156] 본 발명의 방법 및 용도의 특정 양태에서, 키메라 펩티드 서열 또는 펩티드 서열은 대상에게 담즙산 항상성을 개선하거나 제공하기에 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 방법 및 용도에 따라 치료가능한 비-제한적 대표적인 담즙산 관련 또는 연관 질환으로는 다음이 포함된다: 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상. 한 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 담즙산 흡수불량이다. 또 다른 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 설사이다. 또 다른 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 담즙정체증(예를 들면, 간내 또는 간의 담즙정체증)이다. 또 다른 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 원발성 담즙성 간경변이다. 또 다른 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 원발성 경화성 담관염이다. 또 다른 태양에서, 담즙산 관련 또는 연관 질환은 PFIC(예를 들면, 진행성 PFIC)이다.

[0157] 키메라 펩티드 서열 또는 펩티드 서열, 예를 들면, 선택적으로 실질적이거나 상당한 HCC 활성을 갖지 않으면서 담즙산 항상성을 조절하는 키메라 펩티드 서열 및 펩티드 서열을 분석하고/하거나 확인하는 방법 및 용도도 또한 제공된다. 한 태양에서, 방법 및 용도는 다음을 포함한다: a) 후보 펩티드 서열을 제공하고; b) 후보 펩티드 서열을 시험 동물에게 투여하고; c) 후보 펩티드 서열의 투여 후 동물의 담즙산 수준을 측정하여 후보 펩티드 서열이 담즙산 항상성을 조절하는지를 측정하고; d) 동물에서 HCC의 유도, 또는 HCC 활성과 상관되는 마커의 발현에 대해 후보 펩티드 서열을 분석한다. 담즙산 항상성을 조절하지만 실질적인 HCC 활성을 갖지 않는 후보 펩티드는 그에 의해 상기 후보 펩티드 서열을 실질적인 HCC 활성을 갖지 않으면서 담즙산 항상성을 조절하는 펩티드 서열로서 확인된다.

[0158] 특정 양태에서, 키메라 펩티드 서열 또는 펩티드 서열은 또한 동물에서 HCC의 유도(예를 들면, 시험 동물로부터 간 조직 샘플을 평가), 또는 HCC 활성화와 상관되는 마커의 발현에 대해 분석된다. 상기 방법 및 용도는 상기 후보서열을, 선택적으로 또한 실질적이거나 상당한 HCC 활성을 갖지 않으면서 담즙산 항상성 조절 활성을 갖는 것으로 확인한다.

도면의 간단한 설명

[0160] 도 1은 나타낸 농도의 FGF19 및 FGF21(서열번호 99 및 100)을 복강내에 투여받은 *db/db* 마우스에서의 *cyp7a1* 발현을 나타낸 것이다.

도 2a 내지 2d는 a) 변이체 M1(서열번호 1); b) 변이체 M2(서열번호 2); c) 변이체 M5(서열번호 5); 및 d) 변이체 M32(서열번호 32)의 투여 후 인간 1차 간세포에서의 *cyp7a1* 발현을 나타낸 것이다.

도 3a 내지 3d는 a) 변이체 M69(서열번호 69); b) 변이체 M75(서열번호 75); c) 변이체 M70(서열번호 70); 및 d) 변이체 M76(서열번호 76)의 투여 후 인간 1차 간세포에서의 *cyp7a1* 발현을 나타낸 것이다.

도 4a 내지 4d는 a) 변이체 M85(서열번호 85); b) 변이체 M96(서열번호 96); c) 변이체 M90(서열번호 90); 및 d) 변이체 M98(서열번호 98)의 투여 후 인간 1차 간세포에서의 *cyp7a1* 발현을 나타낸 것이다.

도 5는 나타낸 변이체 M1, M2, M5, M32, M69, M70, M75, M76, M85, M90, M96 및 M98의 *cyp7a1* IC₅₀(pM), 상대적 *cyp7a1* 발현 및 HCC 점수를 나타내는 표이다.

도 6a 및 6b는 M70의 투여가 위약에 비해, 담즙산 합성 마커인 7 α -하이드록시-4-콜스텐-3-온(C4)를 억제할 수 있음을 보여주는, 인간 임상 시험의 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 L6 세포에서 FGFR4/ β -클로토 복합체의 발현이 FGF19, M3 및 M70에 의한 세포내 신호전달 경로의 활성화를 강화시킴을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0161] 본 발명은 담즙산 항상성을 조절하고 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료할 수 있는 키메라 및 펩티드 서열을 제공한다. 한 태양에서, 키메라 펩티드 서열은 7개 이상의 아미노산 잔기를 갖는 N-말단 영역 및 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 갖는 N-말단 영역(여기서, N-말단 영역은 DSSPL(서열번호 121) 또는 DASPH(서열번호 122) 서열을 갖는다); 및 FGF19의 일부를 갖는 C-말단 영역 및 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 갖는 C-말단 영역(여기서, C-말단 영역은 FGF19의 아미노산 잔기 16 내지 29(WGDPIRLRHLTYSG; 서열번호 169)를 포함하고, W 잔기는 C-말단 영역의 첫번째 아미노산 위치에 상응한다)을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0162] 또 다른 태양에서, 키메라 펩티드 서열은 FGF21의 일부를 갖는 N-말단 영역 및 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 갖는 N-말단 영역(여기서, N-말단 영역은 GQV 서열을 가지고, V 잔기는 N-말단 영역의 마지막 아미노산 위치에 상응한다); 및 FGF19의 일부를 갖는 C-말단 영역 및 첫번째 아미노산 위치와 마지막 아미노산 위치를 갖는 C-말단 영역(여기서, C-말단 영역은 FGF19의 아미노산 잔기 21 내지 29(RLRHLTYSG; 서열번호 185)를 포함하고, R 잔기는 C-말단 영역의 첫번째 위치에 상응한다)을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0163] 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은 기준서열 또는 야생형 FGF19에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 FGF19 서열 변이체를 포함하거나 그로 이루어진다. 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은 기준서열 또는 야생형 FGF21에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 FGF21 서열 변이체를 포함하거나 그로 이루어진다. 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은 FGF21 서열의 일부에 융합된 FGF19 서열의 일부를 포함하거나 그로 이루어진다. 또 다른 태양에서, 펩티드 서열은, FGF19 및/또는 FGF21 서열 일부가 기준서열 또는 야생형 FGF19 및/또는 FGF21에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는, FGF21 서열의 일부에 융합된 FGF19 서열의 일부를 포함하거나 그로 이루어진다.

[0164] 본 발명은 또한 FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 변이체 및 융합체를 사용하여 치료가능한 질환을 갖거나 질환을 가질 위험이 있는 대상을 치료하는 방법 및 용도를 제공한다. 한 태양에서, 방법 및 용도는 FGF19 및/또는 FGF21 펩티드 서열의 하나 이상의 변이체 또는 융합체를 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 대상에게 접촉시키거나 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 태양에서, 방법 또는 용도는 FGF19 및/또는

FGF21 펩티드 서열의 변이체 또는 융합체를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자(예를 들면, 선택적으로 벡터를 포함하여, 펩티드 서열을 암호화하는 핵산과 작용가능하게 연결된 발현 조절 요소)를 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 대상에게 접촉시키거나 투여하는 것을 포함한다.

[0165] 전형적인 기준서열 또는 야생형 FGF19 서열은 다음으로 나타낸다:

[0166] RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRITVAIKGVHVSRYLTCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSAKRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGVLTGLEAVRSPSFEK(서열번호 99).

[0167] 전형적인 기준서열 또는 야생형 FGF21 서열은 다음으로 나타낸다:

[0168] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGSLEHFDPEACSFRELLED GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLGLPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSSQGRSPSYAS(서열번호 100).

[0169] FGF21 대립유전자 변이체로는, 예를 들면, M70, M71 및 M72가 포함된다.

[0170] 용어 "펩티드", "단백질" 및 "폴리펩티드" 서열은 본원에서, 아마이드 결합 또는 증가물에 의해 공유 결합된 아미노산의 화학적 변형 및 유도체를 포함하여, 2개 이상의 아미노산 또는 "잔기"를 말하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 펩티드의 전부 또는 일부를 형성하는 아미노산은, 단일 문자 약자 또는 일반적인 3-문자 약자 둘 다에 의해 지칭되는 알려진 21개의 천연 아미노산 중에서 비롯될 수 있다. 본 발명의 펩티드 서열에서, 통상적인 아미노산 잔기는 그의 통상적인 의미를 갖는다. 따라서, "Leu"는 류신이고, "Ile"는 이소류신이고, "Nle"는 노르류신 등이다.

[0171] 생체내에서 담즙산 항상성을 조절하는, 본원에 나타낸 기준 FGF19 및 FGF21 폴리펩티드와 다른 펩티드 서열들이 본원에 예시되어 있다(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록). 비-제한적 특정 예는 FGF19의 카복시-말단 아미노산 21 내지 194에 융합된 FGF21의 아미노-말단 아미노산 1 내지 16을 갖는 펩티드 서열; FGF21의 카복시-말단 아미노산 147 내지 181에 융합된 FGF19의 아미노-말단 아미노산 1 내지 147을 갖는 펩티드 서열; FGF21의 카복시-말단 아미노산 17 내지 181에 융합된 FGF19의 아미노-말단 아미노산 1 내지 20을 갖는 펩티드 서열; FGF19의 카복시-말단 아미노산 148 내지 194에 융합된 FGF21의 아미노-말단 아미노산 1 내지 146을 갖는 펩티드 서열; 및 FGF19의 카복시-말단 아미노산 148 내지 194에 융합된 FGF21의 내부 아미노산 17 내지 146에 융합된 FGF19의 아미노-말단 아미노산 1 내지 20을 갖는 펩티드 서열이다.

[0172] 또 다른 특정 펩티드 서열은 FGF19(서열번호 99)의 아미노산 16 내지 20의 WGDPI 서열에 상응하는 WGDPI(서열번호 170) 서열 모티프를 갖거나, FGF19(서열번호 99)의 아미노산 16 내지 20의 WGDPI 서열에 상응하는 WGDPI(서열번호 170) 서열 모티프가 결여되거나, FGF19(서열번호 99)의 아미노산 16 내지 20의 FGF19 WGDPI 서열에 상응하는 치환된(즉, 돌연변이된) WGDPI(서열번호 170) 서열 모티프를 갖는다.

[0173] 본 발명의 특정 펩티드 서열은 또한 FGF19 및 FGF21(예를 들면, 본원에 나타낸 바와 같은), 및 아미노산 16 내지 20에서 FGF19 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 임의의 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDP(서열번호 184)를 갖는 FGF19 변이체 서열과 전혀 다른 서열들을 포함한다. 따라서, 야생형 FGF19 및 FGF21(예를 들면, 본원에서 각각 서열번호 99 및 100으로 나타낸 바와 같은)은 배제된 서열일 수 있으며, FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDP(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19도 또한 배제될 수 있다. 그러나, 상기 배제는, 서열이, 예를 들면, WGPI(서열번호 171), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182) 또는 WGDPI(서열번호 183) 중 어느 하나에 융합된 GQV, GQV, GDI 또는 GPI, 또는 2개의 FGF21 잔기 중 어느 하나를 갖는 FGF19에 융합된 3개의 FGF21 잔기를 갖는 경우에는 적용되지 않는다.

[0174] 펩티드 서열의 특정 비-제한 예는 M1 내지 M98(각각 서열번호 1 내지 52, 192 및 54 내지 98)로서 본원에 명시된 서열 변이체의 전부 또는 일부를 포함하거나 이들로 이루어진다. 펩티드 서열의 보다 특정한 비-제한 예는 다음으로 나타낸 서열들 전부 또는 일부를 포함하거나 이들로 이루어진다:

- [0175] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M5-R)(서열번호 160)(FGF21 서열은 또한 아미노 말단에 R 잔기를 포함할 수 있다);
- [0176] DSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 138 및 161);
- [0177] RPLAFSDASPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M1)(서열번호 1 또는 139);
- [0178] RPLAFSDSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M2)(서열번호 2 또는 140);
- [0179] DSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 141);
- [0180] RDSSPLVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M69)(서열번호 69);
- [0181] RDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M52)(서열번호 52);
- [0182] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M5-R)(서열번호 160);
- [0183] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGSLLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHSLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(M71)(서열번호 71);
- [0184] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGSLLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(M72)(서열번호 72);
- [0185] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQTEAHLEIREDDGTGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYGSLLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVQDELQGVGEGGCHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKPVWDGITGE(M73)(서열번호 73);
- [0186] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERILEDDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M3)(서열번호 3);
- [0187] RDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M48)(서열번호 48, 6 또는 148);
- [0188] RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M49)(서열번호 49, 7 또는 149);
- [0189] RHPIDSSPLLQFGDQVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M50)(서열번호 50);
- [0190] RHPIDSSPLLQFGGNVRLRHLTYSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQLLQYSEEDCAFEERIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M51)(서열번호 51);

호 51, 36 또는 155);

- [0191] MDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M53)(서열번호 192);
- [0192] MRDSSPLVHYGWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M70)(서열번호 70);
- [0193] RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M139)(서열번호 193);
- [0194] RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M140)(서열번호 194);
- [0195] RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M141)(서열번호 195); 또는
- [0196] RPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRQRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M160)(서열번호 196); 또는 상기 펩티드 서열 중 어느 하나의 하위서열 또는 단편. 상기 펩티드 서열들 중 임의서열의 특정 태양에서, R 말단 잔기는 결실된다.
- [0197] N-말단에, 다음 중 어느 하나의 전부 또는 일부를 포함하거나 그로 이루어지는 펩티드 서열을 갖는 펩티드 서열의 또 다른 특정한 비-제한 예:
- [0198] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M5-R)(서열번호 160의 아미노산 1 내지 25);
- [0199] DSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M6) (M6-R)(서열번호 6의 아미노산 2 내지 22);
- [0200] RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M7)(서열번호 7의 아미노산 1 내지 27);
- [0201] HPIPDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSG(M8-R)(서열번호 8의 아미노산 2 내지 26);
- [0202] HPIPDSSPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M9-R)(서열번호 9의 아미노산 2 내지 28);
- [0203] HPIPDSSPHVHYGWGDPIRLRHLTYSG(M10-R)(서열번호 10의 아미노산 2 내지 28);
- [0204] RPLAFSDAGPLLQWGDPIRLRHLTYSG(M11)(서열번호 11의 아미노산 1 내지 27);
- [0205] RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M12)(서열번호 12의 아미노산 1 내지 29);
- [0206] RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M13)(서열번호 13의 아미노산 1 내지 27);
- [0207] HPIPDSSPHVHYGGQVRLRHLTYSG(M14-R)(서열번호 14의 아미노산 2 내지 26);
- [0208] RPLAFSDAGPHVHYGGQVRLRHLTYSG(M15)(서열번호 15의 아미노산 1 내지 27);
- [0209] RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYSG(M16)(서열번호 16의 아미노산 1 내지 27);
- [0210] RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYSG(M17)(서열번호 17의 아미노산 1 내지 27);
- [0211] RPLAFSDAGPHYWGDPIRLRHLTYSG(M18)(서열번호 18의 아미노산 1 내지 27);
- [0212] RPLAFSDAGPVYWGDPIRLRHLTYSG(M19)(서열번호 19의 아미노산 1 내지 27);
- [0213] RPLAFSDAGPVHWGDPIRLRHLTYSG(M20)(서열번호 20의 아미노산 1 내지 27);
- [0214] RPLAFSDAGPVHYWGDPIRLRHLTYSG(M21)(서열번호 21의 아미노산 1 내지 27);
- [0215] RPLAFSDAGPHVHWGDPIRLRHLTYSG(M22)(서열번호 22의 아미노산 1 내지 27);

- [0216] RPLAFSDAGPHHWGDP IRLRHLTYSG(M23)(서열번호 23의 아미노산 1 내지 27);
- [0217] RPLAFSDAGPHHYWGDPIRLRHLTYSG(M24)(서열번호 24의 아미노산 1 내지 27);
- [0218] RPLAFSDAGPHVYWGDPIRLRHLTYSG(M25)(서열번호 25의 아미노산 1 내지 27);
- [0219] RPLAFSDSSPLVHWGDPIRLRHLTYSG(M26)(서열번호 26의 아미노산 1 내지 27);
- [0220] RPLAFSDSSPHVHWGDPIRLRHLTYSG(M27)(서열번호 27의 아미노산 1 내지 27);
- [0221] RPLAFSDAGPHVWGDPIRLRHLTYSG(M28)(서열번호 28의 아미노산 1 내지 26);
- [0222] RPLAFSDAGPHVHYWGDPIRLRHLTYSG(M29)(서열번호 29의 아미노산 1 내지 28);
- [0223] RPLAFSDAGPHVHYAWGDPIRLRHLTYSG(M30)(서열번호 30의 아미노산 1 내지 29);
- [0224] RHPIDSSPLLQFGAQVRLRHLTYSG(M31)(서열번호 31의 아미노산 1 내지 26);
- [0225] RHPIDSSPLLQFGDQVRLRHLTYSG(M32)(서열번호 32의 아미노산 1 내지 26);
- [0226] RHPIDSSPLLQFGPQVRLRHLTYSG(M33)(서열번호 33의 아미노산 1 내지 26);
- [0227] RHPIDSSPLLQFGGAVRLRHLTYSG(M34)(서열번호 34의 아미노산 1 내지 26);
- [0228] RHPIDSSPLLQFGGEVRLRHLTYSG(M35)(서열번호 35의 아미노산 1 내지 26);
- [0229] RHPIDSSPLLQFGGNVRLRHLTYSG(M36)(서열번호 36의 아미노산 1 내지 26);
- [0230] RHPIDSSPLLQFGGQARLRHLTYSG(M37)(서열번호 37의 아미노산 1 내지 26);
- [0231] RHPIDSSPLLQFGGQIRLRHLTYSG(M38)(서열번호 38의 아미노산 1 내지 26);
- [0232] RHPIDSSPLLQFGGQTRLRHLTYSG(M39)(서열번호 39의 아미노산 1 내지 26);
- [0233] RHPIDSSPLLQFGWQPVRLRHLTYSG(M40)(서열번호 40의 아미노산 1 내지 28);
- [0234] DAGPHVHYWGDPIRLRHLTYSG(M74-R)(서열번호 74의 아미노산 2 내지 24);
- [0235] VHYWGDPIRLRHLTYSG(M75-R)(서열번호 75의 아미노산 2 내지 19);
- [0236] RLRHLTYSG(M77-R)(서열번호 77의 아미노산 2 내지 10);
- [0237] RHPIDSSPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M9)(서열번호 9의 아미노산 1 내지 28);
- [0238] RHPIDSSPLLQWGDPIRLRHLTYSG(M8)(서열번호 8의 아미노산 1 내지 26);
- [0239] RPLAFSDAGPLLQFGWGDPIRLRHLTYSG(M12)(서열번호 12의 아미노산 1 내지 29);
- [0240] RHPIDSSPHVHYWGDPIRLRHLTYSG(M10)(서열번호 10의 아미노산 1 내지 28);
- [0241] RPLAFSDAGPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M13)(서열번호 13의 아미노산 1 내지 27);
- [0242] RHPIDSSPHVHYGGQVRLRHLTYSG(M14)(서열번호 14의 아미노산 1 내지 26);
- [0243] RPLAFSDAGPHVHYGGDIRLRHLTYSG(M43)(서열번호 43의 아미노산 1 내지 27); 또는
- [0244] RDSSPLLQFGGQVRLRHLTYSG(M6)(서열번호 6의 아미노산 1 내지 22)
- [0245] (상기 펩티드 서열 중 어느 하나에 대해 아미노 말단 R 잔기가 결실될 수 있다).
- [0246] 본 발명의 펩티드 서열은 또한, FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDV(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGD(서열번호 183) 또는 FGDP(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 감소하거나 부재하는 HCC 유도 또는 생성을 갖는 서열을 포함한다. 본 발명의 펩티드 서열은 또한, FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI, WGPI(서열번호 171), WGDV(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호

178), WGDAl(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDl(서열번호 182), WGDp(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 큰 글루코스 저하 활성을 갖는 서열을 포함한다. 본 발명의 펩티드 서열은 또한, FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDpV(서열번호 172), WGDl(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDAl(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDl(서열번호 182), WGDp(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 낮은 지질(예를 들면, 트라이글리세리드, 콜레스테롤, 비-HDL 또는 HDL) 증가 활성을 갖는 서열을 포함한다.

[0247] 전형적으로, 본 발명의 펩티드 서열내 아미노산 또는 잔기의 수는 총 약 250개(예를 들면, 아미노산 또는 그의 모방체) 미만일 것이다. 다양한 특정 태양에서, 잔기의 수는 약 20 내지 약 200개 이하의 잔기(예를 들면, 아미노산 또는 그의 모방체)를 포함한다. 또 다른 태양에서, 잔기의 수는 약 50 내지 약 200개 이하의 잔기(예를 들면, 아미노산 또는 그의 모방체)를 포함한다. 또 다른 태양에서, 잔기의 수는 길이에 있어 약 100 내지 약 195개 이하의 잔기(예를 들면, 아미노산 또는 그의 모방체)를 포함한다.

[0248] 아미노산 또는 잔기는 아미드에 의해, 또는 예를 들면, 글루타르알데하이드, N-하이드록시숙신이미드 에스터, 이작용성 말레이미드 또는 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드(DCC)에 의해 형성된 것을 포함하여 비-천연 및 비-아미드 화학 결합에 의해 연결될 수 있다. 비-아미드 결합으로는, 예를 들면, 케토메틸렌, 아미노메틸렌, 올레핀, 에터, 티오에터 등이 포함된다(예를 들면, 문헌 [Spatola in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. 7, pp 267-357 (1983), "Peptide and Backbone Modifications," Marcel Decker, NY] 참조). 따라서, 본 발명의 펩티드가 FGF19 서열의 일부 및 FGF21 서열의 일부를 포함하는 경우, 상기 두 부분은 아미드 결합에 의해 서로에 결합될 필요는 없지만, 임의의 다른 화학 작용기에 의해 결합되거나, 연결기 작용기에 의해 서로 접합될 수 있다.

[0249] 본 발명은 또한, 예시된 펩티드 서열들의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열 포함)가 적어도 검출가능하거나 측정가능한 활성 또는 기능을 보유하는 한, 이들을 포함한다. 예를 들면, 특정한 예시된 변이체 펩티드는, C-말단 부분에, 예를 들면, 변이체의 "TSG" 아미노산 잔기 다음에, 하기의 FGF19 C-말단 서열을 갖는다:

[0250] PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRITVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 188).

[0251] 또한, 특정한 예시된 변이체 펩티드, 예를 들면, 아미노-말단에 FGF21 서열의 전부 또는 일부를 갖는 펩티드는 N-말단에 위치한 R 잔기를 가지며, 상기 잔기는 생략될 수 있다. 마찬가지로, 특정한 예시된 변이체 펩티드는 N-말단에 위치한 M 잔기를 포함하며, 상기 잔기는 생략된 잔기, 예를 들면, R 잔기에 부가되거나, 그 대신에 더 치환될 수 있다. 보다 특히, 다양한 태양에서, N-말단에서의 펩티드 서열은 RDSS(서열번호 115), DSS, MDSS(서열번호 116) 또는 MRDSS(서열번호 117) 중 어느 하나를 포함한다. 또한, 세포에서 M 잔기가 S 잔기에 인접한 경우, M 잔기는, M 잔기가 펩티드 서열로부터 결실되도록 절단될 수 있는 반면, M 잔기가 D 잔기에 인접한 경우, M 잔기는 절단되지 않을 수 있다. 따라서, 예로서, 다양한 태양에서, 펩티드 서열은 N-말단에 하기 잔기들을 갖는 서열을 포함한다: MDSSPL(서열번호 119), MSDSSPL(서열번호 120)(SDSSPL(서열번호 112)로 절단됨) 및 MSSPL(서열번호 113)(SSPL(서열번호 114)로 절단됨).

[0252] 따라서, 본 발명의 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질" 서열은, 하위서열, 변이체 및 변형된 형태(예를 들면, 융합체 또는 키메라)가 적어도 검출가능한 활성 또는 기능을 보유하는 한, 예를 들면, 담즙산 항상성을 조절하는 한, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태, 및 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라를 포함한다.

[0253] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변형시키다" 및 그의 문자적 변형은 조성물이 기준 조성물, 예를 들면, 펩티드 서열에 비해 벗어나는 것을 의미한다. 상기 변형된 펩티드 서열, 핵산 및 기타 조성물은, 기준 비변형 펩티드 서열, 핵산 또는 기타 조성물에 비해 더 크거나 더 낮은 활성 또는 기능을 갖거나, 별개의 기능 또는 활성을 가질 수 있거나, 검출 분석에 사용하기 위해서 및/또는 단백질 정제를 위해 항체를 유도하기 위해, 치료를 위해 배합되는 단백질에서 바람직한 성질(예를 들면, 혈청 반감기)을 가질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 펩티드 서열은 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 단백질의 시험관내 및/또는 생체내 안정성을 증가시키는 등을 위해 변형될 수 있다.

- [0254] 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 펩티드 서열)의 상기 하위서열, 변이체 및 변형된 형태의 특정 예는 아미노 말단, 카복시-말단에 또는 그로부터, 또는 내부적으로 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 및/또는 삽입/부가를 포함한다. 한 예는 펩티드 서열내 또 다른 아미노산 잔기에 대한 아미노산의 치환이다. 또 다른 예는 펩티드 서열로부터 하나 이상의 아미노산 잔기의 결실, 또는 펩티드 서열내로 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입 또는 부가이다.
- [0255] 치환, 결실 또는 삽입/부가된 잔기의 수는 펩티드 서열의 하나 이상의 아미노산(예를 들면, 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250개 이상)이다. 따라서, FGF19 또는 FGF21 서열은 치환, 결실 또는 삽입/부가된 약간의 또는 많은 아미노산(예를 들면, 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250개 이상)을 가질 수 있다. 또한, FGF19 아미노산 서열은 FGF21로부터 약 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250개 이상의 아미노산의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있거나; FGF21 아미노산 또는 서열은 FGF19로부터 약 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250개 이상의 아미노산의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.
- [0256] 치환의 특정 예는 L-잔기 대신 D-잔기를 치환하는 것을 포함한다. 따라서, 잔기들이 L-이성질체 형태로 열거되어 있지만, D-이성질체가 검출가능하거나 측정가능한 기능을 갖지 않는 서열을 유도하지 않는 한, 본 발명의 펩티드 서열의 임의의 특정 위치 또는 모든 위치에서의 D-아미노산이 포함된다.
- [0257] 또 다른 특정 예는 비-보존적 및 보존적 치환이다. "보존적 치환"은 생물학적, 화학적 또는 구조적으로 유사한 잔기에 의한 1개 아미노산의 치환이다. 생물학적으로 유사한이란, 치환이 생물 활성, 예를 들면, 글루코스 저하 활성과 양립가능함을 의미한다. 구조적으로 유사한이란, 아미노산이 유사한 길이를 갖는 측쇄, 예를 들면, 알라닌, 글리신 및 세린, 또는 유사한 크기를 갖는 측쇄를 갖거나, 첫번째, 두번째 또는 추가 펩티드 서열의 구조가 유지되는 것을 의미한다. 화학적 유사성은, 잔기들이 동일한 전하를 갖거나, 친수성 및 소수성 둘 다임을 의미한다. 특정 예로는 또 다른 잔기 대신 이소류신, 발린, 류신 또는 메티오닌과 같은 하나의 소수성 잔기의 치환, 또는 또 다른 잔기 대신 하나의 극성 잔기의 치환, 예를 들면, 라이신 대신 아르기닌의 치환, 아스파르트산 대신 글루탐산의 치환, 또는 아스파라긴 대신 글루타민의 치환, 트레오닌 대신 세린의 치환 등이 포함된다. 통상적인 분석법을 사용하여 하위서열, 변이체 또는 변형된 형태가 활성, 예를 들면, 글루코스 저하 활성을 갖는지 여부를 측정할 수 있다.
- [0258] 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 펩티드 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태의 특정 예는 기준 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록 중 어느 하나의 펩티드 서열)에 대해 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 또는 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는다. 용어 "동일성" 및 "상동성" 및 그의 문자적 변형은 2개 이상의 언급된 존재들이 동일함을 의미한다. 따라서, 2개의 아미노산 서열이 동일한 경우, 이들은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. "동일성을 갖는 부분, 영역 또는 도메인"은 2개 이상의 언급된 존재들의 일부가 동일함을 의미한다. 따라서, 2개의 아미노산 서열이 하나 이상의 서열 영역들 상에서 동일하거나 상동성인 경우, 이들은 상기 영역에서 동일성을 공유한다.
- [0259] 2개 서열 사이의 동일성 정도는 당해 분야에 공지되어 있는 컴퓨터 프로그램 및 수학적 알고리즘을 이용하여 확인할 수 있다. 퍼센트 서열 동일성(상동성)을 산출하는 알고리즘은 일반적으로 비교 영역 상의 서열 갭(gap) 및 미스매치(mismatch)를 확인한다. 예를 들면, BLAST(예를 들면, BLAST 2.0) 검색 알고리즘(예를 들면, 문헌 [Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403 (1990)] 참조, NCBI를 통해 공개적으로 이용가능)은 다음과 같은 대표적인 검색 파라미터를 갖는다: 미스매치 -2; 갭 개방 5; 갭 연장 2. 펩티드 서열 비교를 위해, BLASTP 알고리즘은 전형적으로 PAM100, PAM 250, BLOSUM 62 또는 BLOSUM 50과 같은 점수 행렬(scoring matrix)과 함께 사

용된다. FASTA(예를 들면, FASTA2 및 FASTA3) 및 SSEARCH 서열 비교 프로그램도 또한 동일성 정도를 정량화하기 위해 사용된다(문헌 [Pearson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988); Pearson, *Methods Mol Biol.* 132:185 (2000); and Smith *et al.*, *J. Mol. Biol.* 147:195 (1981)]). 델로네(Delaunay)-기반 위상학적 지도화를 이용하여 단백질 구조 유사성을 정량화하는 프로그램도 또한 개발되었다(문헌 [Bostick *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.* 304:320(2003)]).

[0260] 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여, 본 발명의 펩티드 서열에서, "아미노산" 또는 "잔기"는 통상적인 알파-아미노산뿐 아니라, 베타-아미노산, 알파,알파 이치환된 아미노산 및 N-치환된 아미노산을 포함하며, 여기서 하나 이상의 측쇄는 본원에 정의된 바와 같은 아미노산 측쇄 작용기이다. "아미노산"은 또한 N-알킬 알파-아미노산을 포함하며, 여기서 N-말단 아미노기는 C₁-C₆ 선형 또는 분지된 알킬 치환체를 갖는다. 그러므로, 용어 "아미노산"은 천연 단백질 아미노산의 입체이성질체 및 변형체, 비-단백질 아미노산, 번역후 변형된 아미노산(예를 들면, 글리코실화, 포스포틸화, 에스터 또는 아마이드 절단 등에 의해), 효소적으로 변형되거나, 합성된 아미노산, 유도체화된 아미노산, 아미노산을 모방하도록 설계된 구성물 또는 구조물, 천연 작용기 또는 합성 또는 비천연 작용기로부터 유도체화된, 변형된 측쇄 작용기를 갖는 아미노산 등을 포함한다. 변형 및 비정상적 아미노산은 본 발명의 펩티드 서열에 포함된다(예를 들면, 문헌 [*Synthetic Peptides: A User's Guide*; Hruby *et al.*, *Biochem. J.* 268:249 (1990)]; 및 [Toniolo C., *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:287 (1990)] 참조).

[0261] 또한, 아미노산의 보호기 및 변형기가 포함된다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아미노산 측쇄 작용기"는 용어 "아미노산"이 본원에서 정의된 바와 같이 임의의 아미노산의 임의의 측쇄를 포함한다. 그러므로, 상기 용어는 천연 아미노산내 측쇄 작용기를 포함한다. 상기 용어는 또한 본원에 나타낸 바와 같고 당해 분야의 기술을 가진 자에게 공지된 변형된 천연 아미노산내 측쇄 작용기, 예를 들면, 천연 단백질 아미노산의 입체이성질체 및 변형체, 비-단백질 아미노산, 번역후 변형된 아미노산, 효소적으로 변형되거나 합성된 아미노산, 유도체화된 아미노산, 아미노산을 모방하도록 설계된 구성물 또는 구조물 등 내의 측쇄 작용기를 포함한다. 예를 들면, 본원에 개시되거나 당해 분야에 기술을 가진 자에게 공지된 임의의 아미노산의 측쇄 작용기가 상기 정의안에 포함된다.

[0262] "아미노산 측쇄 작용기의 유도체"는 아미노산 측쇄 작용기의 정의안에 포함된다. 유도체화된 아미노산 측쇄 작용기의 비-제한 예로는, 예를 들면, 다음이 포함된다: (a) 기존의 알킬, 아릴 또는 아르알킬 측쇄에 하나 이상의 포화 또는 불포화 탄소원자의 부가; (b) 측쇄내 탄소를 또 다른 원자, 바람직하게는 산소 또는 질소로 치환; (c) 메틸(-CH₃), 메톡시(-OCH₃), 니트로(-NO₂), 하이드록실(-OH), 또는 시아노(-C=N)를 포함하여 측쇄의 탄소원자에 말단기의 부가; (d) 하이드록시, 티올 또는 아미노기를 포함하는 측쇄 잔기의 경우, 적당한 하이드록시, 티올 또는 아미노 보호기의 부가; 또는 (e) 고리 구조를 포함하는 측쇄 잔기의 경우, 직접적으로 또는 에터 결합을 통해 결합된 하이드록실, 할로젠, 알킬 또는 아릴기를 포함하여 하나 이상의 고리 치환체의 부가. 아미노기의 경우, 적절한 보호기가 숙련된 전문가에게 공지되어 있다. 단, 상기 유도체화는 최종 펩티드 서열에 목적하는 활성을 제공해야 한다(예를 들면, 글루코스 저하, 개선된 글루코스 또는 지질 대사, 항-당뇨 활성, 실질적인 HCC 생성 또는 중앙형성의 부재, 제지방량 또는 지방량의 실질적인 조절의 부재 등).

[0263] "아미노산 측쇄 작용기"는 모든 상기 유도체화를 포함하며, 특정한 비-제한 예로는 다음이 포함된다: 감마-아미노 부티르산, 12-아미노 도데카노산, 알파-아미노이소부티르산, 6-아미노 헥사노산, 4-(아미노메틸)-사이클로헥산 카복실산, 8-아미노 옥타노산, 바이페닐알라닌, Boc-t-부톡시카보닐, 벤질, 벤조일, 시트룰린, 다이아미노부티르산, 피롤리신, 다이아미노프로피온산, 3,3-다이페닐알라닌, 오르토닌, 시트룰린, 13-다이하이드로-2H-이소인돌카복실산, 에틸, Fmoc(플루오레닐메톡시카보닐), 헵타노일(CH₃-(CH₂)₅-C(=O)-), 헥사노일(CH₃-(CH₂)₄-C(=O)-), 호모아르기닌, 호모시스테인, 호모라이신, 호모페닐알라닌, 호모세린, 메틸, 메티오닌 설펡사이드, 메티오닌 설펡, 노르발린(NVA), 페닐글리신, 프로필, 이소프로필, 사르코신(SAR), 3급-부틸알라닌 및 벤질옥시카보닐.

[0264] 천연 단백질 아미노산의 입체이성질체 및 변형체, 비-단백질 아미노산, 번역후 변형된 아미노산, 효소적으로 합성된 아미노산, 유도체화된 아미노산을 포함한 비-천연 아미노산, 상기 중 임의의 아미노산으로부터 유도된 알파, 알파 이치환된 아미노산(즉, 하나 이상의 측쇄가 유도되는 잔기의 측쇄와 동일한 알파, 알파 이치환된 아미노산), 상기 중 임의의 아미노산으로부터 유도된 베타-아미노산(즉, 베타-탄소의 존재에 대한 것 이외에는 유도되는 잔기와 동일한 베타-아미노산) 등을 포함한 단일 아미노산은, 상기 아미노산들 모두를 포함하여, 본원에서 "잔기"로 지칭될 수 있다. 알파-아미노산의 측쇄 작용기 이외에, 적절한 치환체는 C₁-C₆ 선형 또는 분지된 알킬을 포함한다. Aib는 알파, 알파 이치환된 아미노산의 한 예이다. 알파, 알파 이치환된 아미노산은 통상적인

L- 및 D-이성질체 참조부호를 사용하여 지칭될 수 있지만, 상기 참조부호는 편의를 위한 것이며 알파-위치에서의 치환체가 상이한 경우, 상기 아미노산은 지정된 아미노산 측쇄 작용기를 갖는 잔기의 L- 또는 D-이성질체로부터 적절하게 유도된 알파, 알파 이치환된 아미노산과 상호교환적으로 지칭될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, (S)-2-아미노-2-메틸-헥사노산은 L-Nle(노르류신)으로부터 유도된 알파, 알파 이치환된 아미노산으로, 또는 D-Ala로부터 유도된 알파, 알파 이치환된 아미노산으로 지칭될 수 있다. 유사하게, Aib는 Ala로부터 유도된 알파, 알파 이치환된 아미노산으로 지칭될 수 있다. 알파, 알파 이치환된 아미노산이 제공되는 경우에는, 그의 모든 (R) 및 (S) 형태를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0265] "N-치환된 아미노산"은, 선택적으로 알파-탄소 위치에 H 이외에 다른 치환체가 없는 경우, 아미노산 측쇄 작용기가 주쇄 아미노 기에 공유 결합된 임의의 아미노산을 포함한다. 사르코신은 N-치환된 아미노산의 한 예이다. 예로서, 사르코신은, 사르코신과 Ala의 아미노산 측쇄 작용기가 동일하므로, 즉 메틸이므로, Ala의 N-치환된 아미노산 유도체로 지칭될 수 있다.

[0266] 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여, 본 발명의 펩티드 서열의 공유적 변형은 본 발명에 포함된다. 공유적 변형의 한 유형은 표적화 아미노산 잔기를, 펩티드의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시키는 것을 포함한다. 이작용성 약제를 사용한 유도체화는, 예를 들면, 항-펩티드 항체를 정제하기 위한 방법에 사용하기 위한 수-불용성 지지체 매트릭스 또는 표면에 펩티드를 가교결합시키기에 유용하며, 그 반대도 마찬가지이다. 통상적으로 사용되는 가교결합제로는, 예를 들면, 1,1-비스(다이아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데하이드, N-하이드록시숙신이미드 에스터, 예를 들면, 4-아지도살리실산과의 에스터, 3,3'-다이티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)와 같은 다이숙신이미딜 에스터를 포함하여 호모이작용성 이미도에스터, 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄과 같은 이작용성 말레이미드, 및 메틸-3-[(p-아지도페닐)다이티오]프로피오이미데이트와 같은 약제가 포함된다.

[0267] 다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 상응하는 글루타미 및 아스파틸 잔기 각각으로의 탈아미드화, 프롤린 및 라이신의 하이드록실화, 세틸 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실기의 포스포틸화, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노 기의 메틸화(문헌 [T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)]), N-말단 아민의 아세틸화, 임의의 C-말단 카복실 기의 아미드화 등을 포함한다.

[0268] 예시된 펩티드 서열, 및 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태는 또한 안정성을 위한 주쇄의 변이체, 유도체 및 펩티드모방체를 포함할 수 있다. 용어 "펩티드모방체"는 피페라진 코어 분자, 케토-피페라진 코어 분자 및 다이아제핀 코어 분자를 포함하나 이로 한정되지 않는 잔기의 유사체("모방체"로 지칭됨)인 분자를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 펩티드 서열의 아미노산 모방체는 카복실 기 및 아미노 기 둘 다, 및 아미노산 측쇄에 상응하는 기를 포함하거나, 글리신의 모방체의 경우, 수소 이외의 다른 측쇄는 포함하지 않는다.

[0269] 예로서, 이들로는 천연 아미노산의 입체, 표면 전하 분포, 극성 등을 모방하는 화합물이 포함되지만, 생물 시스템에 안정성을 제공하는 아미노산일 필요는 없다. 예를 들면, 프롤린은 적당한 크기 및 치환을 갖는 다른 락탐 또는 락톤으로 치환될 수 있고; 류신은 알킬 케톤, N-치환된 아미드뿐 아니라, 알킬, 알케닐 또는 다른 치환체를 사용하여 아미노산 측쇄 길이에서의 변이체로 치환될 수 있으며, 다른 것들은 숙련된 전문가에게 명백할 수 있다. 상기 치환을 수행하는 필수 요소는 분자를 설계하기 위해 사용되는 잔기와 대략 동일한 크기 및 전하 및 형태를 갖는 분자를 제공하는 것이다. 상기 변형의 개선은 기능적(예를 들면, 글루코스 저하) 또는 기타 분석 방법으로 화합물을 분석하고, 구조 활성 관계를 비교함으로써 이루어질 것이다. 상기 방법은 의료 화학 및 약물 개발에 종사하는 숙련된 전문가의 범주에 속한다.

[0270] 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 펩티드 포함)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함하여, 본 발명의 펩티드 서열의 또 다른 유형의 변형은 글리코실화이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "글리코실화"는 광범위하게 단백질, 지질 또는 기타 유기 분자에 하나 이상의 당(예를 들면, 탄수화물) 작용기의 존재, 부가 또는 결합을 말한다. 본원에서 용어 "탈글리코실화"의 사용은 일반적으로 하나 이상의 당(예를 들면, 탄수화물) 작용기의 제거 또는 결실을 의미하기 위한 것이다. 또한, 상기 어구는 존재하는 다양한 당(예를 들면, 탄수화물) 작용기의 유형 및 비율(양)의 변화를 포함하는 천연 단백질의 글리코실화의 정량적 변화를 포함한다.

[0271] 글리코실화는 아미노산 잔기의 변형에 의해, 또는 천연 서열에 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 하나 이상의

글리코실화 부위를 부가함으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 전형적으로 비-글리코실화된 잔기는 글리코실화될 수 있는 잔기 대신 치환될 수 있다. 글리코실화 부위의 부가는 아미노산 서열을 변이시킴으로써 달성될 수 있다. 펩티드 서열에 대한 변이는, 예를 들면, 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기(O-결합된 글리코실화 부위의 경우) 또는 아스파라긴 잔기(N-결합된 글리코실화 부위의 경우)의 부가 또는 이에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다. N-결합 및 O-결합 올리고사카라이드 및 각 유형에서 발견되는 당 잔기의 구조는 상이할 수 있다. 둘 다에서 공통적으로 발견되는 당의 한 유형은 N-아세틸뉴라민산(이하에서 시알산으로 지칭됨)이다. 시알산은 통상적으로 N-결합 및 O-결합 올리고사카라이드 둘 다의 말단 잔기이며, 그의 음성 전하로 인해 당단백질에 산성 성질을 제공할 수 있다.

[0272] 본 발명의 펩티드 서열은 선택적으로, 특히, 목적하는 아미노산으로 번역될 코돈이 생성되도록 미리선택된 염기에서 펩티드를 암호화하는 DNA를 돌연변이시킴으로써, 뉴클레오티드(예를 들면, DNA) 수준에서의 변화를 통해 변이될 수 있다. 펩티드 상의 탄수화물 잔기의 수를 증가시키는 또 다른 방법은 폴리펩티드에 대한 글리코시드의 화학적 또는 효소적 결합에 의한 것이다(예를 들면, WO 87/05330 호 참조). 탈-글리코실화는 근본적인 글리코실화 부위를 제거함으로써, 화학적 및/또는 효소적 방법에 의해 글리코실화를 배제함으로써, 또는 글리코실화되는 아미노산 잔기를 암호화하는 코돈의 치환에 의해 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화 기술은 공지되어 있으며, 폴리펩티드 상의 탄수화물 작용기의 효소적 절단은 다양한 엔도- 및 엑소-글리코시다제를 사용하여 달성될 수 있다.

[0273] 다양한 세포주를 사용하여 글리코실화되는 단백질을 생성할 수 있다. 한 비-제한 예는 다이하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR)-결핍 차이나이즈 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포로서, 이것은 재조합 당단백질의 생성에 통상적으로 사용되는 숙주 세포이다. 상기 세포들은 효소 베타-갈락토시드 알파-2,6-시알릴트랜스퍼라제를 발현하지 않으므로, 상기 세포들에서 생성되는 당단백질의 N-결합 올리고사카라이드에 대한 알파-2,6 결합에 시알산을 부가하지 않는다.

[0274] 또 다른 유형의 변형은 본 발명의 펩티드 서열의 N- 및/또는 C-말단에 하나 이상의 또 다른 성분 또는 분자, 예를 들면, 또 다른 단백질(예를 들면, 대상 단백질에 이종인 아미노산 서열을 갖는 단백질), 또는 운반체 분자를 접합(예를 들면, 결합)시키는 것이다. 따라서, 대표적인 펩티드 서열은 또 다른 성분 또는 분자와의 접합체일 수 있다.

[0275] 특정 태양에서, 본 발명의 펩티드 서열의 아미노- 또는 카복시-말단은 면역글로불린 Fc 영역(예를 들면, 인간 Fc)과 융합되어 융합 접합체(또는 융합 분자)를 형성할 수 있다. Fc 융합 접합체는 생물의약품의 전신 반감기를 증가시킬 수 있으므로, 생물의약품 제품은 연장된 활성을 가질 수 있거나, 덜 잦은 투여를 요할 수 있다. Fc는 혈관 내벽을 덮고 있는 내피 세포중 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 결합하며, 결합시, Fc 융합 분자는 분해로부터 보호되고 순환중으로 재방출되어 분자가 더 오래 순환되게 한다. 상기 Fc 결합은 그에 의해 내인성 IgG가 그의 긴 혈장 반감기를 유지하는 메카니즘인 것으로 생각된다. 공지되어 있고 검증된 Fc-융합 약물은 약동학, 용해도 및 생성 효율을 개선하기 위해 항체의 Fc 영역에 결합된 생물의약품의 2개의 복제물로 이루어진다. 보다 최근의 Fc-융합 기술은 생물의약품의 단일 복제물을 항체의 Fc 영역에 결합시켜 전통적인 Fc-융합 접합체에 비해 생물의약품의 약동학 및 약력학 성질을 최적화시킨다.

[0276] 접합체 변형은 제 2 분자의 추가 또는 상보적 기능 또는 활성 하에 활성을 유지하는 펩티드 서열을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 펩티드 서열은, 예를 들어, 용해도, 저장, 생체내 또는 저장 반감기 또는 안정성, 면역원성의 감소, 지연 또는 조절된 생체내 방출 등을 촉진하기 위해 분자에 접합될 수 있다. 다른 기능 또는 활성은, 비접합 펩티드 서열에 비해 독성을 감소시키는 접합체, 비접합 펩티드 서열보다 더 효과적으로 일종의 세포 또는 장기를 표적화하는 접합체, 또는 본원에 나타낸 바와 같은 질환 또는 질병(예를 들면, 당뇨병)과 연관된 원인 또는 효과에 더 대응하기 위한 약물을 포함한다.

[0277] 단백질 치료제의 임상 효과는 짧은 혈장 반감기 및 분해에 대한 민감성에 의해 제한될 수 있다. 다양한 치료 단백질에 대한 연구는, 펩티드 서열을 임의의 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌에 펩티드 서열을 접합 또는 결합시키는 것(예를 들면, 전형적으로 단백질 및 비단백질성 중합체(예를 들면, PEG) 둘 다에 공유 결합된 결합 작용기를 통해)을 포함하여 다양한 변형이 반감기를 연장시킬 수 있음을 밝혔다. 상기 PEG-접합된 생물분자는 더 우수한 물리적 및 열적 안정성, 효소 분해에 대한 민감성에 대한 보호, 증가된 용해도, 더 긴 생체내 순환 반감기 및 감소된 제거율, 감소된 면역원성 및 항원성, 및 감소된 독성을 포함하여 임상적으로 유용한 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0278] 본 발명의 펩티드 서열에 접합되기에 적합한 PEG는 일반적으로 실온에서 물에 용해되며, 화학식 $R(O-CH_2-CH_2)_nO-$

R(여기서, R은 수소 또는 보호기, 예를 들면, 알킬 또는 알칸을 기이고, n은 1 내지 1000의 정수이다)을 갖는다. R이 보호기인 경우, PEG는 일반적으로 1 내지 8개의 탄소를 갖는다. 펩티드 서열에 접합된 PEG는 선형이거나 분지될 수 있다. 분지된 PEG 유도체, "별모양(star)-PEG" 및 멀티암(multiarmed) PEG가 본 발명에 포함된다. 본 발명에 사용되는 PEG의 분자량은 임의의 특정 범위로 한정되지 않지만, 특정 태양은 500 내지 20,000의 분자량을 갖는 한편, 다른 태양은 4,000 내지 10,000의 분자량을 갖는다.

[0279] 본 발명은 PEG가 상이한 "n" 값을 가지고 따라서 다양한 상이한 PEG들이 특정 비로 존재하는 접합체들의 조성물을 포함한다. 예를 들면, 일부 조성물은 n=1, 2, 3 및 4인 접합체들의 혼합물을 포함한다. 일부 조성물에서, n=1인 접합체의 비율은 18 내지 25%이고, n=2인 접합체의 비율은 50 내지 66%이고, n=3인 접합체의 비율은 12 내지 16%이며, n=4인 접합체의 비율은 5% 이하이다. 상기 조성물은 당해 분야에 공지된 반응 조건 및 정제 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0280] PEG는 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들면, 중간체를 통해) 본 발명의 펩티드 서열에 결합할 수 있다. 예를 들면, 한 태양에서, PEG는 말단 반응기("스페이스")를 통해 결합한다. 스페이스는, 예를 들면, 하나 이상의 펩티드 서열의 유리 아미노 또는 카복실기와 폴리에틸렌 글리콜 사이의 결합을 매개하는 말단 반응기이다. 유리 아미노기에 결합될 수 있는 스페이스를 갖는 PEG는, N-하이드록시숙시닐이미드로 폴리에틸렌 글리콜의 숙신산 에스터를 활성화시켜 제조될 수 있는 N-하이드록시숙시닐이미드 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 유리 아미노기에 결합될 수 있는 또 다른 활성화된 폴리에틸렌 글리콜은 2,4-비스(0-메톡시폴리에틸렌글리콜)-6-클로로-s-트리아진이며, 이것은 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에터를 시아누르산 클로라이드와 반응시켜 제조될 수 있다. 유리 카복실기에 결합되는 활성화된 폴리에틸렌 글리콜은 폴리옥시에틸렌다이아민을 포함한다.

[0281] 스페이스를 갖는 PEG에 대한 하나 이상의 본 발명의 펩티드 서열의 접합은 다양한 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들면, 접합 반응은 5 내지 10의 pH에서, 4 °C 내지 실온의 온도에서, 30 분 내지 20 시간 동안, 4:1 내지 30:1의 시약 대 단백질 몰비를 이용하여 용액 중에서 수행될 수 있다. 반응 조건은 반응을 우세하게 목적하는 정도의 치환을 야기하는 쪽으로 유도하도록 선택될 수 있다. 일반적으로, 저온, 낮은 pH(예를 들면, pH=5) 및 짧은 반응 시간은 결합된 PEG의 수를 감소시키는 경향이 있는 반면, 고온, 중성 내지 높은 pH(예를 들면, pH≥7) 및 더 긴 반응 시간은 결합된 PEG의 수를 증가시키는 경향이 있다. 당해 분야에 공지된 다양한 방법을 이용하여 반응을 종료시킬 수 있다. 일부 태양에서, 반응은 반응 혼합물을 산성화시키고, 예를 들면, -20 °C에서 동결시킴으로써 종료된다.

[0282] 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 펩티드 포함)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열은 또한, 서서히 대사되는 큰 거대분자, 예를 들면, 단백질; 폴리사카라이드, 예를 들어, 세파로스, 아가로스, 셀룰로스, 셀룰로스 비드; 중합체 아미노산, 예를 들어, 폴리글루탐산, 폴리라이신; 아미노산 공중합체; 불활성화 바이러스 입자; 불활성화 세균 독소, 예를 들어, 디프테리아, 파상풍, 콜레라, 류코톡신 분자로부터의 독소이드; 불활성화 세균; 및 수지상 세포에 대한 접합을 포함한다. 상기 접합된 형태는, 바람직한 경우, 본 발명의 펩티드 서열에 대한 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0283] 접합에 적합한 또 다른 성분 및 분자로는, 예를 들면, 티로글로불린; 알부민, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA); 파상풍 독소이드; 디프테리아 독소이드; 폴리아미노산, 예를 들어, 폴리(D-라이신:D-글루탐산); 로타바이러스의 VP6 폴리펩티드; 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌, 인플루엔자 바이러스 핵단백질; 키홀 림펫 헤모시아닌(Keyhole Limpet Hemocyanin, KLH); 및 B형 간염 바이러스 코어 단백질 및 표면 항원; 또는 상기 성분들의 임의의 혼합물이 포함된다.

[0284] 본 발명의 펩티드 서열에 알부민의 융합은, 예를 들면, HSA(인간 혈청 알부민)를 암호화하는 DNA 또는 그의 단편이 펩티드 서열을 암호화하는 DNA에 연결되도록 하는 유전자 조작에 의해 달성될 수 있다. 그 후에, 적절한 숙주를, 예를 들면, 융합 폴리펩티드를 발현시키기 위해 적절한 플라스미드 형태의 융합 뉴클레오티드 서열로 형질전환시키거나 형질감염시킬 수 있다. 발현은, 예를 들면, 원핵 또는 진핵 세포로부터 시험관내에서, 또는 예를 들면, 유전자전이 유기체로부터 생체내에서 수행될 수 있다. 본 발명의 일부 태양에서, 융합 단백질의 발현은 포유동물 세포주, 예를 들면, CHO 세포주에서 수행된다.

[0285] 표적 단백질 또는 펩티드를 알부민에 유전자적으로 융합시키기 위한 또 다른 방법은 알부퓨즈(Albufuse, 등록상표)(노보자임 바이오파마(Novozymes Biopharma) A/S; 덴마크)로 알려진 기술을 포함하며, 접합된 치료 펩티드 서열은 흔히 체내에서 더 우수한 흡수율하에 훨씬 더 효과적이 된다. 상기 기술은 C형 간염 감염을 치료하기 위해 사용된 알부민과 인터페론 α-2B의 혼합물인 알부페론(Albuperon, 등록상표)(휴먼 게놈 사이언스즈(Human Genome Sciences))를 생성하기 위해 상업적으로 이용되었다.

- [0286] 또 다른 태양은 하나 이상의 인간 도메인 항체(dAb)의 사용을 포함한다. dAb는 인간 항체(IgG)의 최소 기능성 결합 단위이며, 유리한 안정성 및 용해도 특성을 갖는다. 상기 기술은 HSA(그에 의해 "AlbudAb" 생성; 예를 들면, EP 1517921B 호, WO 2005/118642 호 및 WO 2006/051288 호 참조) 및 해당 분자(예를 들면, 본 발명의 펩티드 서열)에 접합된 dAb(들)을 포함한다. AlbuAb는 종종, 펩티드의 혈청 반감기를 연장시키기 위해 사용되는 현행 기술보다 미생물 발현 시스템, 예를 들면, 세균 또는 효모에서 제조하기에 더 작고 더 용이하다. HSA가 약 3주의 반감기를 가지므로, 생성된 접합 분자는 반감기가 개선된다. dAb 기술의 이용은 또한 해당 분자의 효능을 증대시킬 수 있다.
- [0287] 접합에 적당한 또 다른 성분 및 분자는 단리 또는 정제에 적합한 것들이 포함된다. 특정한 비-제한 예로는 결합 분자, 예를 들면, 비오틴(비오틴-아비딘 특이적 결합 쌍), 항체, 수용체, 리간드, 렉틴, 또는 예를 들면, 플라스틱 또는 폴리스티렌 비드, 플레이트 또는 비드, 자석 비드, 검사 스트립 및 막을 포함하여 고체 지지체를 포함하는 분자가 포함된다.
- [0288] 양이온 교환 크로마토그래피와 같은 정제 방법을 이용하여 전하 차이에 의해 접합체를 분리할 수 있으며, 이에 의해 접합체가 그의 다양한 분자량으로 효과적으로 분리된다. 예를 들면, 양이온 교환 컬럼을 로딩한 다음 약 20 mM 나트륨 아세테이트(pH 약 4)로 세척하고, 이어서 3 내지 5.5의 pH, 바람직하게는 약 4.5의 pH에서 완충된 선형(0 M에서 0.5 M까지) NaCl 구배로 용출시킬 수 있다. 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 수득된 분획들의 함량은 통상적인 방법, 예를 들면, 질량 분광분석법, SDS-PAGE, 또는 분자량에 의해 분자 물질을 분리하는 다른 공지된 방법들을 이용하여 분자량에 의해 확인할 수 있다. 따라서, 이어서, 비변형 단백질 서열 및 다른 수의 결합된 PEG를 갖는 접합체가 없도록 정제된, 목적하는 수의 결합된 PEG를 갖는 접합체를 함유하는 분획이 확인된다.
- [0289] 또 다른 태양에서, 본 발명의 펩티드 서열은, 탁술, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 및 그의 유사체 또는 동족체를 포함하여 세포독성 약제를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 화학 약제(예를 들면, 면역독소 또는 화학치료제)에 결합된다. 다른 화학 약제로는, 예를 들면, 항대사물질(예를 들면, 메토티렉세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카바진); 알칼리화제(예를 들면, 메클로레타민, 카무스틴 및 로무스틴, 사이클로토스파미드, 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C 및 시스플라틴); 항생물질(예를 들면, 블레오마이신); 및 항-유사분열제(예를 들면, 빈크리스틴 및 빈블라스틴)가 포함된다. 세포독소는 당해 분야에 공지되고 본원에 기술된 연결기 기술을 이용하여 본 발명의 펩티드에 접합될 수 있다.
- [0290] 접합체에 적당한 또 다른 성분 및 분자로는 분석에서 검출에 적합한 것들이 포함된다. 특정 비-제한 예로는 검출가능한 표지, 예를 들면, 방사성동위원소(예를 들면, ¹²⁵I; ³⁵S, ³²P; ³³P), 검출가능한 생성물을 생성하는 효소(예를 들면, 루시페라제, β-갈락토시다제, 양고추냉이 퍼옥시다제 및 알칼리성 포스포타제), 형광 단백질, 색원체 단백질, 염료(예를 들면, 플루오레세인 이소티오시아네이트); 형광 방출 금속(예를 들면, ¹⁵²Eu); 화학발광 화합물(예를 들면, 루미놀 및 아크리디늄염); 생물발광 화합물(예를 들면, 루시페린); 및 형광 단백질이 포함된다. 간접적 표지로는, 항체가 검출될 수 있는, 펩티드 서열에 결합하는 표지되거나 검출가능한 항체가 포함된다.
- [0291] 특정 태양에서, 본 발명의 펩티드 서열은 방사성동위원소에 접합되어 진단제 또는 치료제로 유용한 세포독성 방사성의약품(방사성면역접합체)을 생성한다. 상기 방사성 동위원소의 예로는 요오드 ¹³¹, 인듐 ¹¹¹, 이트륨 ⁹⁰ 및 루테튬 ¹⁷⁷이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 방사성면역접합체를 제조하는 방법은 숙련된 전문가에게 공지되어 있다. 상업적으로 시판되는 방사성면역접합체의 예로는 이브리투모맵, 튜세탄 및 토시투모맵이 포함된다.
- [0292] 본 발명의 펩티드 서열의 순환 반감기를 연장시키거나, 안정성을 증가시키거나, 제거율을 감소시키거나, 면역원성 또는 알레르기유발성을 변화시키기 위해 본 발명에 포함되는 다른 수단 및 방법은, 분자 특성을 변화시키기 위해 다른 분자에 결합된 하이드록시에틸 전분 유도체를 사용하는 헤실화(hesylation)에 의한 펩티드 서열의 변형을 포함한다. 헤실화의 다양한 양태들이, 예를 들면, 미국 특허출원 제 2007/0134197 및 2006/0258607 호에 기술되어 있다.
- [0293] 본 발명의 펩티드 서열을 변형시키기 위해 사용되는 상기 성분 및 분자는 어느 것이든 선택적으로 연결기를 통해 접합될 수 있다. 적합한 연결기로는, 일반적으로 변형된 펩티드 서열과 결합된 성분 및 분자 사이에 약간의 이동을 허용하기에 충분한 길이를 갖는 "유연성 연결기"가 포함된다. 연결기 분자는 일반적으로 약 6 내지 50

개 원자의 길이이다. 연결기 분자는 또한, 예를 들면, 아릴 아세틸렌, 2 내지 10개 단량체 단위를 함유하는 에틸렌 글리콜 올리고머, 다이아민, 이산, 아미노산 또는 그의 조합일 수 있다. 적합한 연결기는 용이하게 선택될 수 있으며, 임의의 적당한 길이, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 50개 아미노산(예를 들면, Gly)의 길이를 가질 수 있다.

[0294] 대표적인 유연성 연결기로는 글리신 중합체 (G)_n, 글리신-세린 중합체(예를 들면, (GS)_n, GSGGS_n(서열번호 129) 및 GGS_n(서열번호 130)(여기서, n은 1 이상의 정수이다)), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 기타 유연성 연결기가 포함된다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 비교적 구조화되지 않으므로, 성분들 사이에 중립적 결합제(tether)로 작용할 수 있다. 대표적인 유연성 연결기로는 GGSG(서열번호 131), GGS₂GG(서열번호 132), GSGSG(서열번호 133), GSGGG(서열번호 134), GGS₂SG(서열번호 189), 및 GSSSG(서열번호 135)가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0295] 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열 및 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라뿐 아니라, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열들의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열은 본원에 나타난 바와 같은 하나 이상의 활성을 갖는다. 활성의 한 예는 담즙산 항상성을 조절하는 것이다. 활성의 또 다른 예는, 예를 들면, FGF19에 비해 감소된 HCC 자극 또는 생성이다. 활성의 또 다른 예는, 예를 들면, FGF21에 비해 더 낮거나 감소된 지질(예를 들면, 트라이글리세리드, 콜레스테롤, 비-HDL) 또는 HDL 증가 활성이다. 활성의 또 다른 예는, 예를 들면, FGF21에 비해 더 낮거나 감소된 순수 근육량 감소 활성이다. 활성의 또 다른 예는 FGFR4에 결합하거나 FGFR4를 활성화시키는 것, 예를 들면, FGFR4에 대한 FGF19 결합 친화도와 필적하거나 그보다 큰 친화도하에 FGFR4에 결합하는 펩티드 서열; 및 FGF19가 FGFR4를 활성화시키는 것과 필적하거나 그보다 큰 정도 또는 양으로 FGFR4를 활성화시키는 펩티드 서열이다. 활성의 또 다른 예로는 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 것이 포함된다.

[0296] 보다 특히, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열 및 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라뿐 아니라, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열들의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드 서열은 하기 활성을 갖는 것들을 포함한다: 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하지만, FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 감소된 HCC 생성을 갖는 펩티드 서열; FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 큰 담즙산 조절 활성을 갖는 펩티드 서열; FGF19, 또는 FGF19의 아미노산 16 내지 20에서 WGDPI(서열번호 170) 서열에 대해 치환된 GQV, GDI, WGPI(서열번호 171), WGDPI(서열번호 172), WGDI(서열번호 173), GDPI(서열번호 174), GPI, WGQPI(서열번호 175), WGAPI(서열번호 176), AGDPI(서열번호 177), WADPI(서열번호 178), WGDPI(서열번호 179), WGDPA(서열번호 180), WDPI(서열번호 181), WGDI(서열번호 182), WGDPI(서열번호 183) 또는 FGDPI(서열번호 184) 중 어느 하나를 갖는 FGF19 변이체 서열에 비해 더 낮은 지질 증가 활성(예를 들면, 더 적은 트라이글리세리드, 콜레스테롤, 비-HDL) 또는 더 큰 HDL 증가 활성을 갖는 펩티드 서열; 및 FGF21에 비해 더 낮은 체지방량 감소 활성을 갖는 펩티드 서열.

[0297] 보다 특히, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열 및 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라뿐 아니라, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열들의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드 서열은 하기 활성을 갖는 서열들을 포함한다: 담즙산 항상성을 조절하는 펩티드 서열; 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하는 펩티드 서열; FGFR4에 결합하거나 FGFR4를 활성화시키는 펩티드 서열, 예를 들면, FGFR4에 대한 FGF19 결합 친화도와 필적하거나 그보다 큰 친화도하에 FGFR4에 결합하는 펩티드 서열; FGF19가 FGFR4를 활성화시키는 것과 필적하거나 그보다 큰 정도 또는 양으로 FGFR4를 활성화시키는 펩티드 서열; 예를 들면, FGF19에 비해 알도-케토 리덕타제 유전자 발현을 하향-조절하거나 감소시키는 펩티드 서열; 및 FGF21에 비해 용질 운반체 계열 1, 구성원 2(S1c1a2) 유전자 발현을 상향-조절하거나 증가시키는 펩티드 서열.

- [0298] 본원에 개시된 바와 같이, 변이체는 FGF21로부터의 아미노산으로 하나 또는 여러개의 N-말단 FGF19 아미노산이 치환된 변이체를 포함하여, FGF19의 다양한 N-말단 변형체 및/또는 절두체를 포함한다. 상기 변이체는 글루코스 저하 활성뿐 아니라, 유리한 지질 프로필을 갖는 변이체를 포함하며, 측정가능하거나 검출가능하게 종양유발성이 아니다.
- [0299] 다양한 특정 양태에서, 글루코스 저하 활성을 가지며 또한 실질적인 종양유발성을 나타내지 않으면서 유리한 대사 파라미터를 갖는, FGF19의 루프(Loop)-8 영역(잔기 127 내지 129는 루프-8 영역을 구성하는 것으로 정의된다)에 대한 변형이 본원에 개시된다. 여기서, FGF19 잔기 127 내지 129는 루프-8-영역을 구성하는 것으로 정의되지만, 문헌에서 루프-8 영역은 때때로 다른 잔기(예를 들면, 잔기 125 내지 129)를 포함하거나 그로 이루어지는 것으로 정의된다. 실시예 8 및 9에 나타난 바와 같이, FGF19 프레임워크에 대한 R127L 및 P128E 치환의 특정 조합은 HCC 생성에 대해 예기치않게 유리한 효과를 나타내었다. 훨씬 더 놀랍게도, R127L 및 P128E 치환의 조합 및 FGF19 코어 영역(예를 들면, 표 1 내지 4, 9 및 10에 나타난 코어 영역 서열 참조)에서 Leu(L) 대신 Gln(Q)의 치환은 HCC 생성을 방지하는데 훨씬 더 의미있는 효과를 나타내었다. 따라서, FGF19 루프-8 영역의 변이체는 실질적인, 측정가능하거나 검출가능한 HCC 생성을 감소시키거나 배제시킬 수 있기 때문에 포함된다. 또한, HCC 생성 감소의 효과는, 루프 8 영역 밖의 아미노산 잔기에 대한 변형(예를 들면, 코어 영역에서 아미노산 잔기의 치환)에 의해 증대될 수 있다.
- [0300] 예를 들면, 담즙산 항성성의 조절, 글루코스 저하 활성, 담즙산 관련 또는 연관 질환의 분석, HCC 생성 또는 종양형성, 지질 증가 활성, 또는 제지방량 감소 활성과 같은 활성은 동물, 예를 들면, *db/db* 마우스에서 확인될 수 있다. FGFR4에 대한 결합 또는 FGFR4의 활성화의 측정은 본원에 개시되거나 숙련된 전문가에게 공지된 분석에 의해 확인할 수 있다.
- [0301] 용어 "결합하다" 또는 "결합"은 펩티드 서열과 관련하여 사용될 때, 펩티드 서열이 분자 수준에서 상호작용함을 의미한다. 따라서, FGFR4에 결합하는 펩티드 서열은 FGFR4 서열의 전체 또는 일부에 결합한다. 특이적 및 선택적 결합은 당해 분야에 공지된 분석법(예를 들면, 경쟁 결합, 면역침전, ELISA, 유세포분석, 웨스턴 블로팅)을 이용하여 비-특이적 결합과 구별될 수 있다.
- [0302] 펩티드 및 펩티드모방체는 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 생성되고 단리될 수 있다. 펩티드는, 전체적으로 또는 부분적으로, 화학적 방법을 이용하여 합성될 수 있다(예를 들면, 문헌 [Caruthers (1980). *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 215; Horn (1980)]; 및 [Banga, A.K., *Therapeutic Peptides and Proteins, Formulation, Processing and Delivery Systems* (1995) Technomic Publishing Co., Lancaster, PA] 참조). 펩티드 합성은 다양한 고체-상 기술을 이용하여 수행될 수 있으며(예를 들면, 문헌 [Roberge *Science* 269:202 (1995)]; [Merrifield, *Methods Enzymol.* 289:3 (1997)] 참조), 자동 합성은, 예를 들면, ABI 431A 펩티드 합성기(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 제조사의 지시에 따라 사용하여 달성될 수 있다. 펩티드 및 펩티드 모방체는 또한 조합적 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 합성 잔기 및 폴리펩티드 혼입 모방체는 당해 분야에 공지된 다양한 절차 및 방법을 이용하여 합성될 수 있다(예를 들면, 문헌 [Organic Syntheses Collective Volumes, Gilman, *et al.* (Eds) John Wiley & Sons, Inc., NY] 참조). 변형된 펩티드는 화학 변형 방법에 의해 생성될 수 있다(예를 들면, 문헌 [Belousov, *Nucleic Acids Res.* 25:3440 (1997)]; [Frenkel, *Free Radic. Biol. Med.* 19:373 (1995)]; 및 [Blommers, *Biochemistry* 33:7886 (1994)] 참조). 펩티드 서열 변이, 유도체, 치환 및 변형은 또한 올리고뉴클레오티드-매개 (부위-지정) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝, 및 PCR 기반 돌연변이유발과 같은 방법들을 이용하여 이루어질 수 있다. 부위-지정 돌연변이유발[Carter *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 13:4331 (1986); Zoller *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 10:6487 (1987)], 카세트 돌연변이유발[Wells *et al.*, *Gene* 34:315 (1985)], 제한효소 선택 돌연변이유발[Wells *et al.*, *Philos. Trans. R. Soc. London SerA* 317:415 (1986)] 및 다른 기술들을 클로닝된 DNA에 수행하여 펩티드 서열, 변이체, 융합체 및 키메라, 및 그의 변이, 유도체, 치환 및 변형을 야기할 수 있다.
- [0303] "합성된" 또는 "제조된" 펩티드 서열은 인공 조작을 포함하는 임의의 방법에 의해 제조된 펩티드이다. 상기 방법으로는 전술한 방법, 예를 들면, 화학적 합성, 재조합 DNA 기술, 거대 분자의 생화학 또는 효소적 단편화, 및 이들의 조합이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.
- [0304] 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열은 또한 키메라 분자를 형성하도록 변형될 수 있다. 본 발명에 따르면, 이종 도메인을 포함하는 펩티드 서열이 제공된다. 상기 도메인은 펩티드 서열의 아미노-말단 또는 카복시-말단에 부가될 수 있다. 이종 도메인은 또한 펩티드 서열내에 위치하고/하거나, 그렇지 않으면 FGF19 및/또는

FGF21 유도된 아미노산 서열에 의해 인접될 수 있다.

- [0305] 용어 "펩티드"는 또한 펩티드의 이량체 또는 다량체(올리고머)를 포함한다. 본 발명에 따라서, 예시된 펩티드 서열의 이량체 또는 다량체(올리고머)뿐 아니라, 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태가 또한 제공된다.
- [0306] 본 발명은 또한 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열들의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드 서열을 암호화하는 핵산 분자, 및 펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 따라서, "핵산"은 본원에 개시된 예시된 펩티드 서열을 암호화하는 핵산뿐 아니라, 예시된 펩티드 서열의 기능성 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 암호화하는 핵산도 포함하되, 이들은 적어도 검출가능하거나 측정 가능한 활성 또는 기능을 유지해야 한다. 예를 들면, 글루코스를 저하 또는 감소시키거나, 정상 글루코스 항상성을 제공하거나, 생체내에서 만성 또는 급성 고혈당증과 관련된 조직병리학적 질병을 감소시키는 등의 몇몇 능력을 보유하는, 본원에 개시된 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 또는 변형된 형태.
- [0307] 본원에서 유전자, 폴리뉴클레오티드, 뉴클레오티드 서열, 프라이머, 올리고뉴클레오티드 또는 프로브로도 지칭될 수 있는 핵산은 임의의 길이를 갖는 천연 또는 변형된 퓨린- 및 피리미딘-함유 중합체, 그의 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드 또는 혼합 폴리리보-폴리데옥시리보 뉴클레오티드 및 그의 α -아노머 형태를 말한다. 2개 이상의 퓨린- 및 피리미딘-함유 중합체는 전형적으로 포스포에스터 결합 또는 그의 유사체에 의해 결합된다. 상기 용어는 데옥시리보핵산(DNA) 및 리보핵산(RNA)을 포함하여 모든 형태의 핵산을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 핵산은 단일 가닥, 이중 가닥, 또는 삼중체, 선형 또는 원형일 수 있다. 핵산은 게놈 DNA 및 cDNA를 포함한다. RNA 핵산은 스플라이싱되거나 비스플라이싱된 mRNA, rRNA, tRNA 또는 안티센스일 수 있다. 핵산은 천연, 합성뿐 아니라, 뉴클레오티드 유사체 및 유도체를 포함한다.
- [0308] 유전자 코드의 퇴보의 결과로서, 핵산 분자는 본 발명의 펩티드 서열을 암호화하는 핵산 분자와 관련해 서열 축퇴를 포함한다. 따라서, 본원에 예시된 펩티드 서열(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 펩티드 서열을 암호화하는 축퇴 핵산 서열이 제공된다. 용어 "상보성"은 핵산 서열과 관련하여 사용될 때, 언급된 영역들이 100% 상보성인, 즉, 미스매치 없이 100% 염기쌍 형성을 나타냄을 의미한다.
- [0309] 핵산은 다양한 공지된 표준 클로닝 및 화학적 합성 방법 중 임의의 방법을 사용하여 생성될 수 있으며, 부위-지정 돌연변이 또는 당해 분야에 숙련된 자에게 공지된 다른 재조합 기술에 의해 의도적으로 변이될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 순도는 서열분석, 겔 전기영동, UV 분광분석을 통해 측정될 수 있다.
- [0310] 핵산은, 핵산의 발현이 본원에서 "발현 카세트"로 지칭된 "발현 조절 요소"에 의해 영향받거나 조절되는 핵산 구조물 내에 삽입될 수 있다. 용어 "핵산 조절 요소"는 작용가능하게 연결되는 핵산 서열의 발현을 조절하거나 영향을 미치는 하나 이상의 핵산 서열 요소를 말한다. 발현 조절 요소는, 적절하게, 프로모터, 인핸서, 전사 종결자, 유전자 사일렌서(silencer), 단백질-암호화 유전자 앞의 개시 코돈(예를 들면, ATG) 등을 포함할 수 있다.
- [0311] 핵산 서열에 작용가능하게 연결된 발현 조절 요소는 핵산 서열의 전사, 및 적절하게, 번역을 조절한다. 용어 "작용가능하게 연결된"은 언급된 성분들이 그의 의도한 방식으로 작용하도록 하는 관계에 있는 병렬배치를 말한다. 전형적으로, 발현 조절 요소는 유전자의 5' 또는 3' 말단에서 병렬배치되지만, 또한 인트론성일 수도 있다.
- [0312] 발현 조절 요소는, 유도가능하거나(즉, 활성화를 위해 외부 신호 또는 자극 필요) 또는 억제해제가능한(즉, 전사를 중단시키는 신호 필요; 상기 신호가 더 이상 존재하지 않을 때 전사는 활성화되거나, "억제해제"된다), 전사를 구성적으로 활성화시키는 요소를 포함한다. 본 발명의 발현 카세트에는 또한 유전자 발현이 특정 세포-유형 또는 조직(즉, 조직-특이성 조절 요소)에 대해 조절가능한 유전자 발현이 되기에 충분한 조절 요소가 포함된다. 전형적으로, 상기 요소는 암호화 서열의 상류 또는 하류(즉, 5' 및 3')에 위치한다. 프로모터는 일반적으로 암호화 서열의 5'에 위치한다. 재조합 DNA 또는 합성 기술에 의해 생성된 프로모터는 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 전사를 제공하기 위해 사용될 수 있다. "프로모터"는 전형적으로 직접 전사에 충분한 최소 서열 요소를 의미한다.
- [0313] 핵산은 숙주 세포내로의 형질전환을 위해서 및 후속 발현 및/또는 유전자 조작을 위해 플라스미드 내에 삽입될 수 있다. 플라스미드는 숙주 세포에서 안정하게 증식될 수 있는 핵산이며; 플라스미드는 선택적으로 핵산의 발

현을 유도하기 위해 발현 조절 요소를 함유할 수 있다. 본 발명에 있어서, 벡터는 플라스미드와 동의어이다. 플라스미드 및 벡터는 일반적으로 적어도 세포에서의 증식을 위한 복제 기점 및 프로모터를 함유한다. 플라스미드 및 벡터는 또한 숙주 세포에서의 발현을 위한 발현 조절 요소를 포함할 수 있으므로, 펩티드 서열을 암호화하는 핵산의 발현 및/또는 유전자 조작에, 숙주 세포 및 유기체(예를 들면, 치료가 필요한 대상)에서 펩티드 서열을 발현하거나, 예를 들면, 펩티드 서열을 생성하는데 유용하다.

[0314] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "전이유전자"는 인공적으로 세포 또는 유기체에 도입된 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 예를 들면, 전이유전자를 갖는 세포에서, 전이유전자는 유전자 조작 또는 세포의 "형질전환"에 의해 도입되었다. 전이유전자가 도입된 세포 또는 그의 자손은 "형질전환 세포" 또는 "형질전환체"로서 지칭된다. 전형적으로, 전이유전자는 형질전환체의 자손에 포함되거나, 세포로부터 발생하는 유기체의 일부가 된다. 전이유전자는 염색체 DNA 내에 삽입되거나, 자가-복제 플라스미드, YAC, 미니염색체 등으로 유지될 수 있다.

[0315] 세균 시스템 프로모터는 T7 및 유도성 프로모터, 예를 들면, 박테리오파지 λ 의 pL, plac, ptrp, ptac(ptrp-lac 하이브리드 프로모터) 및 테트라사이클린 반응성 프로모터를 포함한다. 곤충 세포 시스템 프로모터는 구성적 또는 유도성 프로모터(예를 들면, 엑디손)를 포함한다. 포유동물 세포 구성적 프로모터는 SV40, RSV, 소 파필로마 바이러스(BPV) 및 기타 바이러스 프로모터, 또는 포유동물 세포의 게놈으로부터(예를 들면, 메탈로티오네인 IIA 프로모터; 열충격 프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터(예를 들면, 아데노바이러스 후기 프로모터; 유도성 마우스 유방암 바이러스 긴 말단 반복서열) 유도된 유도성 프로모터를 포함한다. 또는, 레트로바이러스 게놈이 펩티드 서열을 적절한 숙주 세포에 도입하고 직접 발현시키기 위해 유전자 변형될 수 있다.

[0316] 본 발명의 방법 및 용도는 생체내 전달을 포함하므로, 발현 시스템은 또한 생체내 사용을 위해 설계된 벡터를 포함한다. 특정한 비-제한 예로는 아데노바이러스 벡터(미국 특허 제 5,700,470 호 및 제 5,731,172 호), 아데노-연관 벡터(미국 특허 제 5,604,090 호), 단순 헤르페스 바이러스 벡터(미국 특허 제 5,501,979 호), 레트로 바이러스 벡터(미국 특허 제 5,624,820 호, 제 5,693,508 호 및 제 5,674,703 호), BPV 벡터(미국 특허 제 5,719,054 호), CMV 벡터(미국 특허 제 5,561,063 호) 및 과보바이러스, 로타바이러스, 노워크(Norwalk) 바이러스 및 렌티바이러스 벡터(예를 들면, 미국 특허 제 6,013,516 호 참조)가 포함된다. 벡터는 유전자를 줄기 세포를 포함하여 장관 세포에 전달하는 벡터를 포함한다(문헌 [Croyle *et al.*, *Gene Ther.* 5:645 (1998)]; [S.J. Henning, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 17:341 (1997)], 미국 특허 제 5,821,235 호 및 제 6,110,456 호). 상기 벡터들 중 많은 벡터가 인간 연구에 승인되었다.

[0317] 효모 벡터는 구성적 및 유도성 프로모터를 포함한다(예를 들면, 문헌 [Ausubel *et al.*, In: *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 2, Ch. 13, ed., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, 1988]; [Grant *et al. Methods in Enzymology*, 153:516 (1987), eds. Wu & Grossman]; [Bitter *Methods in Enzymology*, 152:673 (1987), eds. Berger & Kimmel, Acad. Press, N.Y.]; 및 [Strathern *et al.*, *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces* (1982) eds. Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II] 참조). ADH 또는 LEU2와 같은 구성적 효모 프로모터, 또는 GAL과 같은 유도성 프로모터가 사용될 수 있다(문헌 [R. Rothstein In: *DNA Cloning, A Practical Approach*, Vol.11, Ch. 3, ed. D.M. Glover, IRL Press, Wash., D.C., 1986]). 예를 들면, 상동성 재조합을 통해 외래 핵산 서열의 효모 염색체 내로의 통합을 촉진하는 벡터는 당해 분야에 공지되어 있다. 효모 인공 염색체(YAC)는 전형적으로 삽입된 폴리뉴클레오티드가 보다 통상적인 벡터에 너무 큰(예를 들면, 약 12 Kb보다 큰) 경우에 사용된다.

[0318] 발현 벡터는 또한 선택 압력 또는 식별가능 마커(예를 들면, 베타-갈락토시다제)에 내성을 제공하는 선택성 마커를 함유할 수 있어서, 벡터를 갖는 세포가 성장 및 증폭되기 위해 선택될 수 있게 한다. 또는, 선택성 마커는, 숙주 세포 내에 펩티드 서열을 암호화하는 핵산을 함유하는 제 1 벡터와 동시-형질감염되는 제 2의 벡터상에 존재할 수 있다. 선택 시스템은, 각각 tk-, hgp^rt⁻ 또는 apr^t- 세포에 사용될 수 있는 단순 헤르페스 바이러스 티미딘 키나제 유전자[Wigler *et al.*, *Cell* 11:223 (1977)], 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 유전자[Szybalska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:2026 (1962)], 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제 유전자[Lowy *et al.*, *Cell* 22:817 (1980)]를 포함하나, 이로 한정되지는 않는다. 또한, 항대사물질 내성이, 메토포렉세이트에 내성을 부여하는 dhfr⁰Hare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527 (1981)]; 미코페놀산에 내성을 부여하는 gpt 유전자[Mulligan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072 (1981)]; 아미노글리코사이드 G-418에 내성을 부여하는 네오마이신 유전자[Colberre-Garapin *et al.*, *J. Mol. Biol.* 150:1(1981)]; 퓨로마이신; 및 하이그로마이신에 내성을 부여하는 하이그로마이신 유전자[Santerre *et al.*, *Gene* 30:147(1984)]에 대한 선택 기준으로 사용될 수 있다. 또 다른 선택성 유전자로는 세포가 트립토판 대신 인돌

을 사용하게 하는 trpB; 세포가 히스티딘 대신 히스티놀을 사용하게 하는 hisD[Hartman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8047 (1988)]; 및 오르니틴 데카복실라제 억제제, 2-(다이플루오로메틸)-DL-오르니틴, DFMO 에 내성을 부여하는 ODC(오르니틴 데카복실라제)[McConlogue (1987) In: *Current Communications in Molecular Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory]가 포함된다.

- [0319] 본 발명에 따르면, 본원에 나타난 바와 같은 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 융합체를 생성하는 형질전환된 세포(들)(시험관내, 생체외 및 생체내) 및 숙주 세포가 제공되며, 여기서 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 융합체의 발현은 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 융합체를 암호화하는 핵산에 의해 제공된다. 본 발명의 펩티드 서열을 발현하는 형질전환 세포 및 숙주 세포는 전형적으로 본 발명의 펩티드 서열을 암호화하는 핵산을 포함한다. 한 태양에서, 형질전환 세포 또는 숙주 세포는 원핵 세포이다. 또 다른 태양에서, 형질전환 세포 또는 숙주 세포는 진핵 세포이다. 다양한 양태에서, 진핵 세포는 효모 또는 포유동물(예를 들면, 인간, 영장류 등) 세포이다.
- [0320] 본원에서 사용된 바와 같이, "형질전환" 또는 "숙주" 세포는 증식되고/되거나 암호화된 펩티드 서열의 발현을 위해 전사될 수 있는 핵산이 도입되는 세포이다.
- [0321] 형질전환 세포 및 숙주 세포로는 세균 및 효모와 같은 미생물; 및 식물, 곤충 및 포유동물 세포가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 재조합 박테리오파지 핵산, 플라스미드 핵산 또는 코스미드 핵산 발현 벡터로 형질전환된 세균; 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들면, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나, 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들면, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들면, 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 및 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들면, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스)로 감염된 동물 세포 시스템, 또는 일시적 또는 안정적인 증식 또는 발현을 위해 조작된 형질전환된 동물 세포 시스템.
- [0322] 유전자 치료 용도 및 방법을 위해, 형질전환된 세포는 대상내에 존재할 수 있다. 대상내 세포는 생체내에서 본원에 나타난 바와 같은 본 발명의 펩티드 서열을 암호화하는 핵산으로 형질전환될 수 있다. 또는, 세포는 시험관내에서 전이유전자 또는 폴리뉴클레오티드로 형질전환된 후, 치료를 수행하기 위해 대상의 조직내에 이식될 수 있다. 또는, 1차 세포 단리물 또는 확립된 세포주를, FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 그의 융합체/키메라 서열(또는 변이체), 예를 들면, FGF19의 전부 또는 일부를 포함하거나 FGF21의 전부 또는 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열을 암호화하는 전이유전자 또는 폴리뉴클레오티드로 형질전환시킨 후, 선택적으로 대상의 조직내에 이식할 수 있다.
- [0323] 펩티드 서열의 발현, 특히 생체내 발현을 위한 비-제한적 표적 세포로는 췌장 세포(섬 세포), 근육 세포, 점막 세포 및 내분비 세포가 포함된다. 상기 내분비 세포는 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 그의 융합체/키메라 서열(또는 변이체), 예를 들면, FGF19의 전부 또는 일부를 포함하거나 FGF21의 전부 또는 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열의 유도적 생성(분비)을 제공할 수 있다. 형질전환시키기 위한 또 다른 세포는 줄기 세포 또는 다른 다분화능 또는 다능성 세포, 예를 들면, 다양한 췌장 세포(섬 세포), 근육 세포, 점막 세포 및 내분비 세포로 분화되는 전구 세포를 포함한다. 줄기 세포의 표적화는 본 발명의 펩티드 서열의 보다 장기 발현을 제공한다.
- [0324] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "배양된"은 세포와 관련하여 사용될 때, 세포가 시험관내에서 성장함을 의미한다. 상기 세포의 특정 예는 대상으로부터 단리되고, 조직 배양에서 성장하거나 성장을 위해 적응된 세포이다. 또 다른 예는 시험관내에서 유전자 조작되고 같거나 다른 대상내에 다시 이식된 세포이다.
- [0325] 용어 "단리된"은 세포와 관련하여 사용될 때, 그의 천연 생체내 환경에서 분리된 세포를 의미한다. "배양된" 및 "단리된" 세포는 인공적으로 조작, 예를 들면, 유전적으로 형질전환될 수 있다. 상기 용어들은 세포 분열시 일어나는 돌연변이로 인해 모 세포와 동일하지 않을 수 있는 자손 세포를 포함하여 세포들의 임의의 자손을 포함한다. 상기 용어는 전체 인간을 포함하지 않는다.
- [0326] 본 발명의 펩티드 서열을 암호화하는 핵산은 안정적인 발현을 위해 전체 유기체의 세포들에 도입될 수 있다. 비-인간 유전자가 동물에 포함하여 상기 유기체는 전체 동물에서 펩티드 발현의 효과 및 치료 이점을 연구하는데 유용하다. 예를 들면, 본원에 개시된 바와 같이, 마우스에서, FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 그의 융합체/키메라 서열(또는 변이체), 예를 들면, 본원에 나타난 바와 같은 FGF19의 전부 또는 일부를 포함하거나 FGF21의 전부 또는 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열의 생성은 담즙산 항상성을 조절한다.

- [0327] 특정 질환(예를 들면, 당뇨병, 퇴행성 질환, 암 등)이 발생하거나 발생하기 쉬운 마우스 중도 또한 질환 민감성 마우스에서 치료 단백질 발현의 효과를 연구하기 위해 본원에 기술된 바와 같은 치료 단백질을 도입하는데 유용하다. 특정 질환 또는 생리학적 조건에 민감한 유전자전이 및 유전적 동물 모델, 예를 들면, 스트렙토조토신(STZ)-유도성 당뇨병(STZ) 마우스는, FGF19 및/또는 FGF21의 변이체, 그의 융합체/키메라 서열(또는 변이체), 예를 들면, 본원에 나타낸 바와 같은 FGF19의 전부 또는 일부를 포함하거나 FGF21의 전부 또는 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열을 발현시키기에 적절한 표적이다. 따라서, 본 발명에 따르면, 그 생성이 동물의 체세포 또는 생식 세포에 존재하는 전이유전자에 의해 제공되는 동물에서는 천연적으로 일어나지 않는, FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 그의 융합체/키메라 서열(또는 변이체), 예를 들면, FGF19의 전부 또는 일부를 포함하거나 FGF21의 전부 또는 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열을 생성하는 비-인간 유전자전이 동물이 제공된다.
- [0328] 용어 "유전자전이 동물"은 그 체세포 또는 생식 세포가 준세포 수준에서 의도적인 유전자 조작에 의해, 예를 들면, 재조합 바이러스의 미세주입 또는 그에 의한 감염에 의해 직접적 또는 간접적으로 주입된 유전 정보를 갖는 동물을 말한다. 용어 "유전자전이"는 또한 본원에 기술된 바와 같이 유전자 조작된 유전자전이 동물로부터 수득된 세포 또는 조직(즉, "유전자전이 세포", "유전자전이 조직")을 포함한다. 본 발명에 있어서, "유전자전이 동물"은 전형적인 이종교배(cross-breeding) 또는 시험관내 수정에 의해 생성된 동물을 포함하지 않고, 하나 이상의 세포가 핵산 분자를 수용한 동물을 의미한다. 본 발명의 유전자전이 동물은 전이유전자에 대해 이형접합 또는 동형접합성일 수 있다. 마우스, 양, 돼지 및 개구리를 포함하여 유전자전이 동물을 생성하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며(예를 들면, 미국 특허 제 5,721,367 호, 제 5,695,977 호, 제 5,650,298 호 및 제 5,614,396 호 참조), 따라서 추가로 포함된다.
- [0329] 펩티드 서열, 펩티드 서열을 암호화하는 핵산, 벡터, 및 펩티드 서열을 발현하는 형질전환된 숙주 세포는 단리 및 정제된 형태를 포함한다. 용어 "단리된"은 본 발명의 조성물의 수식어로 사용될 때, 조성물이 환경중 하나 이상의 성분으로부터 실질적으로 완전히 또는 적어도 부분적으로 분리됨을 의미한다. 일반적으로, 천연에서 존재하는 조성물은, 단리될 때, 조성물이 천연에서 연관되는 하나 이상의 물질, 예를 들면, 하나 이상의 단백질, 핵산, 지질, 탄수화물 또는 세포막이 실질적으로 없다. 용어 "단리된"은 조성물의 대안적 물리적 형태, 예를 들면, 변이체, 변형되거나 유도체화된 형태, 융합체 및 키메라, 다량체/올리고머 등, 또는 숙주 세포에서 발현된 형태를 배제하지 않는다. 용어 "단리된"은 또한, 그 중 어느 하나가 인공적으로 생성되는 혼합물이 그중에 존재하는 형태(예를 들면, 약학 조성물, 복합 조성물 등)를 배제하지 않는다.
- [0330] "단리된" 조성물은 또한 하나 이상의 다른 물질, 예를 들면, 오염물 또는 바람직하지 않은 물체 또는 물질의 일부, 실질적인 수, 또는 대부분, 또는 전부가 없는 경우 "정제"될 수 있다. 본 발명의 펩티드 서열은 일반적으로 천연에 존재하는 것으로 알려져 있거나 생각되지 않는다. 그러나, 천연에 존재하는 조성물의 경우, 단리된 조성물은 일반적으로, 전형적으로 천연에서 연관되는 다른 물질의 일부, 실질적인 수, 또는 대부분 또는 전부를 함유하지 않을 것이다. 따라서, 천연에서 또한 존재하는 단리된 펩티드 서열은 수백만개의 다른 서열들 중에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드, 예를 들면, 단백질 라이브러리의 단백질 또는 게놈 또는 cDNA 라이브러리내의 핵산을 포함하지 않는다. "정제된" 조성물은 하나 이상의 다른 불활성 또는 활성 분자와의 혼합물을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 펩티드 서열은 또 다른 약물 또는 약제, 예를 들면, 글루코스 저하 약물 또는 치료제와 혼합된다.
- [0331] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "재조합"은, 펩티드 서열, 펩티드 서열을 암호화하는 핵산 등의 수식어로 사용될 때, 일반적으로 조성물이 천연에서 일어나지 않는 방식으로(예를 들면, 시험관내에서) 조작(즉, 공학조작)된 것을 의미한다. 재조합 펩티드의 특정 예는 본 발명의 펩티드 서열이 상기 펩티드 서열을 암호화하는 핵산으로 형질감염된 세포에 의해 발현되는 경우이다. 재조합 핵산의 특정 예는 펩티드 서열을 암호화하는 핵산(예를 들면, 게놈 또는 cDNA)이 5', 3' 또는 유전자가 정상적으로 유기체의 게놈 내에서 인접하는 인트론 영역을 갖거나 갖지 않는 플라스미드 내에 클로닝된 경우이다. 재조합 펩티드 또는 핵산의 또 다른 예는 하이브리드 또는 융합 서열, 예를 들면, FGF19의 일부 및 FGF21의 일부를 포함하는 키메라 펩티드 서열이다.
- [0332] 본 발명에 따르면, 예시된 펩티드 서열의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열, 및 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라 포함)의 조성물 및 혼합물이 제공된다. 한 태양에서, 혼합물은 하나 이상의 펩티드 서열 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 또 다른 태양에서, 혼합물은 하나 이상의 펩티드 서열 및 보조 약물 또는 치료제, 예를 들면, 담즙산 항상성 조절 또는 항-당뇨, 또는 글루코스 저하 약물 또는 치료제를 포함한다. 혼합물, 예를 들면, 하나 이상의 담즙산 항상성 조절 또는 담즙산 관련 또는 연관 질환 치료, 또는 항-당뇨, 또는 글루코스 저하 약물 또는 치료제와 함께 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제

중의 하나 이상의 펩티드 서열도 또한 제공된다. 본 발명의 펩티드 서열과 또 다른 약물 또는 약제, 예를 들면, 담즙산 항상성 조절 또는 담즙산 관련 또는 연관 질환 치료, 또는 글루코스 저하 약물 또는 치료제와의 상기 혼합물은, 예를 들면, 본 발명의 방법 및 용도에 따라, 예를 들면, 대상의 치료에 유용하다.

[0333] 혼합물은 또한, 입자 또는 중합체 물질, 예를 들면, 폴리에스터, 탄수화물, 폴리아민산, 하이드로겔, 폴리비닐 피롤리돈, 에틸렌-비닐아세테이트, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 프로타민 설페이트, 또는 락티드/글리콜라이드 공중합체, 폴리락티드/글리콜라이드 공중합체, 또는 에틸렌비닐아세테이트 공중합체 내로의 본 발명의 펩티드 서열 또는 핵산의 혼입; 코아세르베이션(coacervation) 기술에 의해, 또는 계면 중합에 의해 제조된 미세캡슐, 예를 들면, 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미세캡슐, 또는 폴리(메틸메타크롤레이트) 미세캡슐 각각의 사용에 의해 미세캡슐내 봉입; 예를 들면, 수중유적형 유화액, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함하여, 콜로이드 약물 전달 및 분산 시스템, 예를 들면, 거대분자 복합체, 나노-캡슐, 미세구, 비드 및 지질-기반 시스템(예를 들면, N-지방산 아실기, 예를 들어, N-라우로일, N-올레오일, 지방산 아민, 예를 들어, 도데실 아미노, 올레오일 아민 등(미국 특허 제 6,638,513 호 참조)) 내에 혼입을 포함한다.

[0334] 본원에 나타난 바와 같은 예시된 펩티드 서열의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드 (표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열, 및 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라 포함)는 글루코스 대사를 조절하고 혈액으로부터 핵심 대사 기관, 예를 들면, 근육, 간 및 지방으로의 글루코스의 수송을 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 상기 펩티드 서열은 내당능을 회복하고/하거나 정상적인 글루코스 항상성을 개선하거나 제공하기에 충분하거나 효과적인 양으로 생성될 수 있다.

[0335] 본원에 개시된 바와 같이, 다양한 FGF19 및 FGF21 변이체 및 융합 펩티드 서열을 마우스에게 투여하는 것은 담즙산 항상성을 성공적으로 조절하였다. 또한, FGF19와 대조적으로, 특정 펩티드 서열은 마우스에서 HCC 생성 또는 종양형성을 자극하거나 유도하지 않았다. 따라서, 예시된 펩티드 서열의 하위서열, 변이체 및 변형된 형태를 포함하여 본 발명의 펩티드(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19 및 FGF21 변이체 및 하위서열, 및 표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 FGF19/FGF21 융합체 및 키메라 포함)를 직접 또는 간접적으로 생체내에서 또는 생체의 방법에 의해 동물에게 투여(예를 들면, 변이체 또는 융합 펩티드, 상기 변이체 또는 융합 펩티드를 암호화하는 핵산, 또는 상기 변이체 또는 융합 펩티드를 발현하는 형질전환 세포 또는 유전자 치료 벡터를 투여)하는 것을 이용하여 담즙산 관련 또는 연관 질환과 같은 다양한 질환을 치료할 수 있다.

[0336] 따라서, 본 발명은 시험관내, 생체의 및 생체내(예를 들면, 대상위 또는 대상내) 방법 및 용도를 포함한다. 상기 방법 및 용도는 본원에 나타난 본 발명의 임의의 펩티드 서열을 사용하여 실시될 수 있다.

[0337] 본 발명에 따르면, 질환을 갖거나, 가질 위험이 있는 대상을 치료하는 방법이 제공된다. 다양한 태양에서, 방법은 펩티드 서열, 예를 들면, 본원에 개시된 FGF19 또는 FGF21 변이체, 융합체 또는 키메라(예를 들면, 표 1 내지 10 참조), 또는 본원에 개시된 FGF19 또는 FGF21 변이체, 융합체 또는 키메라의 하위서열, 변이체 또는 변형된 형태(예를 들면, 표 1 내지 10 및 서열목록 참조)를 대상에게 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0338] 본 발명의 펩티드, 및 방법 및 용도에 의해 치료가능하고, 예방가능한 대표적인 질환으로는 담즙산 관련 또는 연관 질환이 포함된다. 질병 및 질환의 비-제한 예로는 다음이 포함된다: 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로젠)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상. 치료를 위해, 본 발명의 펩티드 서열은 담즙산 항상성의 조절이 필요하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 갖는 대상에게 투여될 수 있다. 본 발명의 펩티드 서열은 또한 신장 손상(예를 들면, 세뇨관 손상 또는 신장병증), 간 변성, 눈 손상(예를 들면, 당뇨 망막병증 또는 백내장), 및 당뇨병성 족부 질환; 이상지질혈증 및 그 후유증, 예를 들면, 아테롬성 경화증, 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환 등을 포함하여, 다른 고혈당증-관련 질환에도 유용할 수 있다.

[0339] 비만 및 높은 체질량과 같이 대사증후군과 연관될 수 있는 다른 질병(비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)과 같은(이로 한정되지 않는다) 그의 동반 질병을 포함하여)으로는 또한, 혈전증, 응고항진 및 전혈전 상태(동맥 및 정맥), 고혈압(문맥 고혈압(5 mmHg보다 큰 간 정맥 압력차

(HVPG)로 정의됨)), 심혈관 질환, 뇌졸중 및 심부전; 아테롬성 경화증, 만성 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 천식, 홍반성 루푸스, 관절염 또는 다른 염증성 류마티스 질환을 포함하여 염증 반응이 수반되는 질환 또는 질병; 세포 주기 또는 세포 분화 과정의 질환, 예를 들면, 지방세포 종양, 예를 들면, 지방육종을 포함한 지방종성 암종, 고형 종양 및 신생물; 중추 및 말초 신경계의 신경퇴행성 질환 및/또는 탈수초 질환, 및/또는 신경염증 과정을 수반하는 신경 질환, 및/또는 알츠하이머(Alzheimer)병, 다발성 경화증, 파킨슨(Parkinson)병, 진행성 다병소성 백질뇌증 및 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군을 포함한 기타 말초 신경병증; 홍반-비늘 피부병을 포함하여, 피부 및 피부과 질환 및/또는 상처 치료 과정의 질환; 및 X 증후군, 골관절염 및 급성 호흡곤란 증후군과 같은 다른 질환들이 포함된다.

[0340] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "담즙산 관련 또는 연관 질환"은, 대상의 질병과 관련하여 사용될 때, 대상에 존재하는 담즙산(하나 이상의 담즙산)의 일시적 또는 만성 비정상적 수준을 의미한다. 상기 질병은, 대상이 정상적인 대상에서 전형적으로 발견되지 않는 담즙산 수준을 나타내도록 하는 담즙산 합성, 대사 또는 흡수에 억제, 감소 또는 지연에 의해 야기될 수 있다.

[0341] 본원에 개시된 바와 같이, 본 발명은 필적하는 연령, 성, 인종 등을 갖는 적절히 매치된 대상에 비해 담즙산 관련 또는 연관 질환의 진행, 개시를 방지(예를 들면, 특정 질환(들)을 갖는 성향이 있는 대상에서)하거나, 지연시키거나, 지체시키거나, 억제하거나, 상기 질환을 치료(예를 들면, 개선)하는 방법을 포함한다. 따라서, 다양한 태양에서, 예를 들어, 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기 위한 본 발명의 방법은 본원에 나타낸 바와 같은 본 발명의 펩티드(예를 들면, 표 1 내지 10 또는 서열목록에 나타낸 바와 같은 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 융합체)를 담즙산 항상성을 조절하거나 담즙산 관련 또는 연관 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 접촉시키거나 투여하는 것을 포함한다.

[0342] 또한, 본 발명은, 모두 단독으로 또는 함께, 예를 들면, 담즙산 관련 또는 연관 질환을 유도할 수 있는 담즙산들의 바람직하지 않은 수준 또는 비정상적으로 낮은 수준의 진행을 방지(예를 들면, 특정 질환(들)을 갖는 성향이 있는 대상에서)하거나, 지체시키거나, 억제하거나, 그의 개시를 지연시키거나, 그를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 질환은, 예를 들면, 유전적 소인 또는 식습관에 기인할 수 있다.

[0343] 용어 "대상"은 동물을 말한다. 전형적으로, 동물은 본 발명의 펩티드 서열을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 포유동물이다. 특정한 예로는 영장류(예를 들면, 인간), 개, 고양이, 말, 소, 돼지 및 양이 포함된다.

[0344] 대상으로는, 질환, 예를 들면, 담즙산 관련 또는 연관 질환, 예를 들어, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수 불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상을 갖는 대상; 또는 질환을 갖지는 않지만 질환이 발생할 위험이 있을 수 있는 대상이 포함된다. 담즙산 관련 또는 연관 질환이 발생할 위험이 있는 대상으로는, 예를 들면, 급성 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상의 발병에 기여할 수 있는 식습관을 가진 대상뿐 아니라, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상과 같은 담즙

산 관련 또는 연관 질환의 발병에 대한 가족력 또는 유전적 소인을 가질 수 있는 대상이 포함된다.

[0345] 본원에 개시된 바와 같이, 치료 방법은 본원에 나타난 바와 같은 본 발명의 펩티드(예를 들면, 표 1 내지 10 또는 서열목록에 나타난 바와 같은 FGF19 및/또는 FGF21의 변이체 또는 융합체)를 대상에서 목적하는 성과 또는 결과를 달성하기에 효과적인 양으로 접촉시키거나 투여하는 것을 포함한다. 목적하는 성과 또는 결과를 제공하는 치료는, 대상에서 질병의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도를 저하시키거나 감소시키거나 방지하는 것, 예를 들면, 대상의 질병의 개선 또는 "유리한 효과" 또는 "치료 효과"를 포함한다. 그러므로, 치료는 질환의 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도를 저하시키거나 감소시키거나 방지할 수 있고, 질환의 진행 또는 악화를 안정화시키거나 억제할 수 있고, 일부 경우에는, 질환을 일시적으로(예를 들면, 1 내지 6, 6 내지 12, 또는 12 내지 24 시간), 중간기간동안(예를 들면, 1 내지 6, 6 내지 12, 12 내지 24 또는 24 내지 48 일) 또는 장기 기간동안(예를 들면, 1 내지 6, 6 내지 12, 12 내지 24, 24 내지 48 주, 또는 24 내지 48 주 이상) 역전시킬 수 있다. 따라서, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상과 같은 담즙산 관련 또는 연관 질환의 경우에서, 예를 들면, 치료는 상기 담즙산 연관 또는 관련 질환의 하나 이상의 증상 또는 영향을 저하시키거나 감소시킬 수 있다.

[0346] 사용하기 위한 및/또는 대상을 치료하기 위한 "효과량" 또는 "충분한 양"은, 단일 또는 다중 용량으로, 단독으로 또는 하나 이상의 다른 조성물(고혈당증을 위한 약물 또는 치료제와 같은 치료 약제)과 함께, 치료, 프로토콜, 또는 치료 요법 약제, 임의의 기간(일시적, 중기 또는 장기)의 검출가능한 반응, 대상에게 임의의 측정가능하거나 검출가능한 정도의, 또는 임의의 기간동안(예를 들면, 수시간, 수일, 수개월, 수년 동안 또는 치유되는 동안) 목적하는 성과 또는 객관적 또는 주관적 이점을 제공하는 양을 말한다. 질환의 진행 또는 악화를 감소시키거나 억제하는 것이 만족스러운 결과로 간주되기는 하지만, 상기 양은 전형적으로 질환, 또는 질환의 하나, 여러개 또는 모든 불리한 증상, 결과 또는 합병증을 측정가능한 정도로 개선시키는데 효과적이다.

[0347] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "개선시키다"는 대상 질환의 개선, 질환 중증도의 감소, 또는 질환의 진행 또는 악화의 억제(예를 들면, 질환의 안정)를 의미한다. 담즙산 관련 또는 연관 질환[예를 들면, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상]의 경우에서, 예를 들면, 개선은 질환의 하나 이상의 증상 또는 영향의 저하 또는 감소일 수 있다.

[0348] 그러므로, 치료 이점 또는 개선은 질환 또는 질병과 연관된 어느 하나, 대부분 또는 모든 증상, 합병증, 결과 또는 근본 원인의 완전한 제거일 필요는 없다. 따라서, 대상의 질병에 일시적, 중기 또는 장기간의 점진적 개선, 또는 발생, 빈도, 중증도, 진행 또는 기간에서의 부분적 감소, 또는 일정 기간(수시간, 수일, 수주, 수개월 등)동안, 질환 또는 질병의 하나 이상의 연관된 불리한 증상 또는 합병증 또는 결과 또는 근본 원인, 악화 또는 진행의 억제 또는 역전(예를 들면, 병, 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상 또는 합병증의 안정화)이 있을 때 만족스러운 종말점이 달성된다.

[0349] 따라서, 본 발명의 펩티드 서열에 의해 치료가능한 질환의 경우에, 질환을 개선하기에 충분한 펩티드의 양은 질환의 유형, 중증도 및 정도 또는 기간, 목적하는 치료 효과 또는 결과에 따라 달라질 것이며, 숙련된 전문가에 의해 용이하게 확인할 수 있다. 적절한 양은 또한 개별적인 대상(예를 들면, 대상내 생체이용률, 성별, 연령 등)에 따라 달라질 것이다. 치료로부터의 완전한 면제는 이루어지지 않았을 지라도, 예를 들면, 대상에서 정상적인 담즙산 항상성의 일시적 또는 부분적인 회복은, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를

들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상을 치료하기 위해 사용되는 약물의 투여량 또는 횟수를 감소시킬 수 있다. 효과량은, 예를 들면, 하나 이상의 관련된 생리학적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있다.

[0350] 대상을 치료하기 위한 본 발명의 방법 및 용도는, 대상에서 담즙산 관련 또는 연관 질환과 같은 질환의 가능성을 방지하거나 감소시키기 위해 예방에 적용가능하다. 또는, 방법 및 용도는 대상의 치료 동안 또는 치료 후에 실시될 수 있다. 예를 들면, 또 다른 약물 또는 치료제를 사용하여 담즙산 항상성을 개선하기 위한 대상의 치료 전에, 치료 중에 또는 치료 후에, 예를 들면, 본 발명의 방법 또는 용도가 실시될 수 있고, 예를 들면, 본 발명의 펩티드 서열이 대상에게 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 펩티드 서열과 같은 조성물은, 예를 들면, 담즙산 안정화 약물 또는 치료제와 같은 또 다른 약물 또는 약제와 혼합될 수 있다.

[0351] 따라서, 대상을 치료하기 위한 본 발명의 방법 및 용도는 또 다른 치료 전에, 그와 실질적으로 동시에 또는 그 후에 실시될 수 있으며, 다른 형태의 치료로 보완될 수 있다. 보완 치료는 다른 글루코스 저하 치료제, 예를 들면, 인슐린, 인슐린 민감성 증진제 및 다른 약물 치료제, 식습관의 변화(낮은 당, 지방 등), 체중 감소 수술(위 우회술, 위절제에 의한 위 부피 감소), 위밴드술, 위포선술, 위소매절제술 등을 포함한다. 예를 들면, 고혈당 또는 인슐린 저항성 질환을 치료하기 위한 본 발명의 방법 또는 용도는 대상에서 글루코스를 저하시키거나, 인슐린 민감성을 증가시키는 약물 또는 다른 약학 조성물과 함께 사용될 수 있다.

[0352] 본 개시내용은 다음을 포함한, 수많은 약제(및 그의 부류들)와의 병용 치료를 포함한다: 1) 인슐린(예를 들면, 추가(bolus) 및 기저(basal) 유사체), 인슐린 모방체, 및 설포닐우레아(예를 들면, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세트헥사미드, 톨부타미드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피지드) 및 메글리티니드(예를 들면, 레파글리니드(프란딘(PRANDIN)) 및 나테글리니드(스타릭스(STARLIX)))를 포함하여, 인슐린 분비의 자극을 수반하는 약제; 2) 바이구아니드(예를 들면, 메트포민(글루코파지(GLUCOPHAGE))), 및 글루코스 활용을 촉진하고, 간 글루코스 생성을 감소시키고/시키거나 장내 글루코스 생성량을 감소시킴으로써 작용하는 다른 약제; 3) 알파-글루코시다제 억제제(예를 들면, 아카보스 및 미글리톨), 및 탄수화물 소화를 지연시키고 결과적으로 장으로부터의 흡수를 지연시키며 식후 고혈당을 감소시키는 다른 약제; 4) 인슐린 작용을 증진(예를 들면, 인슐린 감작화에 의해)시키고, 따라서 말초 조직에서 글루코스 사용을 촉진하는, 티아졸리디닌디온(예를 들면, 로시글리타존(아반디아(AVANDIA)), 트로글리타존(레줄린(REZULIN)), 피오글리타존(악토스(ACTOS)), 글리피지드, 발라글리타존, 리보글리타존, 네토글리타존, 트로글리타존, 엔글리타존, 시글리타존, 아다글리타존, 다르글리타존; 5) DPP-IV 억제제(예를 들면, 빌다글립틴(갈부스(GALVUS)) 및 시타글립틴(자누비아(JANUVIA)))를 포함한 글루카곤-유사-펩티드, 및 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1) 및 GLP-1 작용물질 및 유사체(예를 들면, 엑세나티드(비에타(BYETTA) 및 ITCA 650(12 개월 동안 엑세나티드 유사체를 전달하는, 피하 삽입된 삼투압 펌프; 인타르시아(Intarcia), 매사추세츠 보스턴)); 및 6) DPP-IV-내성 유사체(인크레틴 모방체), PPAR 감마 작용물질, 이중-작용 PPAR 작용물질, pan-작용 PPAR 작용물질, PTP1B 억제제, SGLT 억제제, 인슐린 분비촉진제, RXR 작용물질, 글리코겐 신타제 키나제-3 억제제, 면역 조절제, 베타-3 아드레날린 수용체 작용물질, 11베타-HSD1 억제제 및 아밀린 유사체.

[0353] 특정 태양에서, 본원에 제공된 키메라 펩티드 및 방법과 함께 사용될 수 있는 다른 대표적인 약제로는 다이펩티드 펩티다제-4(DPP-4) 억제제, 브로모크립틴 제형(예를 들면, 담즙산 격리제(예를 들면, 콜레세브이람)), 및 SGLT-2 억제제가 포함된다. 식욕 억제 약물도 또한 공지되어 있으며, 본원에 제공된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 보완 치료는 본 발명의 방법 및 용도 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0354] 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열은 단위 용량 또는 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. 특정 태양에서, 펩티드 서열은, 예를 들면, 대사중후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 종양으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상과 같이, 비정상적 또는 이상 담즙산 항상성으로 인해, 치료를 필요로 하는 대상을 치

료하기에 효과적인 양으로 존재한다. 대표적인 단위 용량은 약 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000 ng; 약 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000 μg ; 및 약 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000 mg의 범위이다.

[0355] 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열은 단일 용량 또는 다중 투여량으로서, 예를 들면, 효과량 또는 충분한 양으로 의도한 효과를 제공하기 위해 투여될 수 있다. 대표적인 용량은 약 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000 pg/kg ; 약 50 내지 500, 500 내지 5000, 5000 내지 25,000 또는 25,000 내지 50,000 ng/kg ; 및 약 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000 $\mu\text{g/kg}$ 의 범위이다. 단일 또는 다중 용량은, 예를 들면, 하루에 수회, 운일로, 격일로, 매주 또는 간헐적으로(예를 들면, 주 2회, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 주마다 1회, 또는 2, 3, 4, 5 또는 6 개월마다 1회) 투여될 수 있다.

[0356] 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열 및 방법은 임의의 경로에 의해 전신, 부위 또는 국소 투여를 통해 투여될 수 있고 실시될 수 있다. 예를 들면, 펩티드 서열은 비경구로(예를 들면, 피하, 정맥내, 근육내 또는 복강내), 경구적으로(예를 들면, 섭취, 구강내 또는 설하), 흡입, 피내, 강내, 두개내, 경피(국소), 경점막 또는 직장내로 투여될 수 있다. 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열, 및 약학 조성물을 포함한 본 발명의 방법은 (미세)캡슐화 전달 시스템을 통해 투여되거나, 투여를 위한 이식물내에 포장될 수 있다.

[0357] 비경구(예를 들면, 피하) 투여의 특정한 비-제한 예는 인타르시아(Intarcia)의 피하 전달 시스템(인타르시아 테라퓨틱스 인코포레이티드(Intarcia Therapeutics, Inc.); 미국 캘리포니아주 헤이워드 소재)의 사용을 수반한다. 상기 시스템은 일정한 양의 치료제를 목적하는 기간동안 전달하는 소형 삼투압 펌프를 포함한다. 약물 수준을 적절한 치료 범위내에서 유지하는 것 이외에, 상기 시스템은 인간 체온에서 연장된 기간동안 단백질 치료제의 안정성을 유지하는 제형과 함께 사용될 수 있다.

[0358] 본 발명은 또한, 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열(또는 서열들), 및 하나 이상의 약학적으로 허용되거나 생리적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함하는 "약학 조성물"을 제공한다. 특정 태양에서, 펩티드 서열 또는 서열들은 치료적으로 허용되는 양으로 존재한다. 약학 조성물은 본 발명의 방법 및 용도에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 약학 조성물은 본 발명의 치료 방법 및 용도를 실시하기 위해 대상에게 생체외 또는 생체내 투여될 수 있다.

[0359] 본 발명의 약학 조성물은 의도한 투여 방법 또는 경로와 상용성하도록 제형화될 수 있으며; 대표적인 투여 경로는 본원에 나타난다. 또한, 약학 조성물은 추가로, 본원에 나타난 바와 같은 다양한 담즙산 질병 및 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는, 본원에 개시되어 있거나(예를 들면, 담즙산 안정화 약제 또는 약물) 또는 숙련된 전문가에게 공지된 다른 치료 활성 약제 또는 화합물을 포함할 수 있다.

[0360] 약학 조성물은 전형적으로, 치료 효과량의, 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 서열)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함한 본 발명의 펩티드 서열 중 하나 이상, 및 하나 이상의 약학적 및 생리적으로 허용되는 제형화제를 포함한다. 적당한 약학적으로 허용되거나 생리적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제로는 산화방지제(예를 들면, 아스코르브산 및 중아황산나트륨), 방부제(예를 들면, 벤질 알콜, 메틸 파라벤, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트), 유화제, 현탁제, 분산제, 용매, 충전제, 증량제, 완충제, 비히클, 희석제 및/또는 보조제가 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 예를 들면, 적당한 비히클은, 가능하다면 비경구 투여용 약학 조성물에 통상적인 다른 물질로 보충된 생리 식염수 용액 또는 시트레이트 완충 식염수일 수 있다. 증성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 또 다른 대표적인 비히클이다. 당해 분야에 숙련된 자라면 본 발명에 사용되는 약학 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 다양한 완충제를 용이하게 인지할 것이다. 전형적인 완충제로는 약학적으로 허용되는 약산, 약염기 또는 그의 혼합물이 포함되지만, 이로 한정되지는 않는다. 완충제 성분은 또한 수용성 물질, 예를 들면, 인산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산 및 그의 염을 포함한다.

[0361] 비히클중 주 용매는 특성상 수성이거나 비-수성일 수 있다. 또한, 비히클은 약학 조성물의 pH, 삼투성, 점도,

평균성 또는 안정성을 조정하거나 유지하기 위한 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 특정 태양에서, 약학적으로 허용되는 비히클은 수성 완충제이다. 다른 태양에서, 비히클은, 예를 들면, 염화나트륨 및 /또는 시트르산나트륨을 포함한다.

[0362] 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 펩티드의 방출 속도를 조정하거나 유지하기 위한 다른 약학적으로 허용되는 제형화제를 함유할 수 있다. 상기 제형화제로는 서방성 제형을 제조하는데 숙련된 전문가에게 공지되어 있는 물질이 포함된다. 약학적 및 생리적으로 허용되는 제형화제에 관한 또 다른 참조를 위해서는, 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed.(1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ)]; 및 [Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms(1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.)] 을 참조한다. 투여에 적절한 또 다른 약학 조성물은 당해 분야에 공지되어 있으며, 본 발명의 방법 및 조성물에 적용가능하다.

[0363] 약학 조성물은 멸균 바이알에 용액, 현탁액, 겔, 유화액, 고체, 또는 탈수 또는 동결건조 분말로서 저장될 수 있다. 상기 조성물은 즉시 사용 형태, 사용전 재구성을 필요로 하는 동결건조 형태, 사용전 희석을 필요로 하는 액체 형태, 또는 기타 허용되는 형태로 저장될 수 있다. 일부 태양에서, 약학 조성물은 1회용 용기(예를 들면, 1회용 바이알, 앰플, 주사기 또는 자기주사기(예를 들면, 에피펜(EpiPen, 등록상표)과 유사)에 제공되는 반면, 다른 태양에서는 다용도 용기(예를 들면, 다용도 바이알)에 제공된다. 숙련된 전문가에게 공지되어 있는, 이식물(예를 들면, 이식가능한 펌프) 및 카테터 시스템을 포함하여, 임의의 약물 전달 장치를 사용하여 본 발명의 펩티드를 전달할 수 있다. 일반적으로 피하 또는 근육내 투여되는 데포(depot) 주사도 또한 본 발명의 펩티드를 정해진 기간동안 방출시키기 위해 사용될 수 있다. 데포 주사(depot injection)는 통상적으로 고체- 또는 오일-기반이며, 일반적으로 하나 이상의 본원에 나타낸 제형화 성분을 포함한다. 숙련된 전문가는 데포 주사의 가능한 제형 및 사용에 익숙하다.

[0364] 약학 조성물은 그의 의도한 투여 경로와 상용성이도록 제형화될 수 있다. 따라서, 약학 조성물은 비경구(예를 들면, 피하(s.c.), 정맥내, 근육내 또는 복강내), 피내, 경구(예를 들면, 섭취), 흡입, 강내, 두개내 및 경피(국소)를 포함한 경로에 의해 투여하기에 적합한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0365] 약학 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 본원에 개시되어 있거나, 숙련된 전문가에게 공지되어 있는 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의, 예를 들면, 1,3-부탄 다이올 중의 용액으로서, 멸균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 희석제, 용매 및 분산 매질로는 물, 링거(Ringer)액, 등장성 염화나트륨 용액, 크레모포르(Cremophor) EL(등록상표)(바스프(BASF), 미국 뉴저지 주 파시퍼니 소재) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 그의 적당한 혼합물이 포함된다. 또한, 멸균 불휘발성유도 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세리드를 포함하여, 임의의 무자극성 불휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사가 가능 약제의 제조에 용도를 갖는다. 특정한 주사가 가능한 제형의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 약제(예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴)를 혼입시킴으로써 달성될 수 있다.

[0366] 약학 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡슐, 트로키제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽, 용액, 미세비드 또는 엘릭시르제로서 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 사용을 위한 약학 조성물은 약학 조성물의 제조를 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 조성물은, 약학적으로 훌륭하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제와 같은 하나 이상의 약제를 함유할 수 있다. 본 발명의 펩티드를 함유하는 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합될 수 있다. 상기 부형제로는, 예를 들면, 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면, 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석이 포함된다.

[0367] 경구 투여에 적합한 정제, 캡슐 등은 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 더 장기간동안 지속되는 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 사용할 수 있다. 이들은 또한 조절된 방출을 위해 삼투성 치료 정제를 생성하기 위해 당해 분야에 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 또 다른 약

제로는 투여된 조성물의 전달을 조절하기 위한 생분해성 또는 생체적합성 입자 또는 중합체 물질, 예를 들면, 폴리에스터, 폴리아민산, 하이드로겔, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 에틸렌-비닐아세테이트, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 프로타민 설페이트 또는 락티드/글리콜리드 공중합체, 폴리락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 에틸렌비닐아세테이트 공중합체가 포함된다. 예를 들면, 경구용 약제는 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 미세캡슐에, 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미세캡슐 또는 폴리(메틸메타크롤레이트) 미세캡슐 각각을 사용하여, 또는 콜로이드 약물 전달 시스템 중에 봉입될 수 있다. 콜로이드성 분산 시스템은 거대분자 복합체, 나노-캡슐, 미세구, 미세비드, 및 수중유적형 유화액, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함한 지질-기반 시스템을 포함한다. 상기 제형의 제조 방법은 당해 분야에 숙련된 자에게 공지되어 있으며 상업적으로 시판한다.

[0368] 경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘, 카올린 또는 미세결정성 셀룰로스 및 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 유성 매질, 예를 들면, 낙화생유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

[0369] 수성 현탁액은 그의 제조에 적합한 부형제와 함께 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아라비아 고무이며; 분산제 또는 습윤제는 천연 포스파티드, 예를 들면, 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시-에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들면, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스터의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올리에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스터의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리에틸렌 솔비탄 모노올리에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제를 함유할 수 있다.

[0370] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성유, 예를 들면, 낙화생유, 올리브유, 호마유 또는 코코넛유 중에, 또는 광유, 예를 들면, 액체 파라핀에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들면, 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기에 나타낸 바와 같은 감미제, 및 향미제를 첨가하여 맛이 좋은 경구용 제제를 제공할 수 있다.

[0371] 물을 첨가하여 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 방부제와 함께 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 본원에 예시되어 있다.

[0372] 본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유적형 유화액의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성유, 예를 들면, 올리브유 또는 낙화생유, 또는 광유, 예를 들면, 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 천연 고무, 예를 들면, 아라비아 고무 또는 트라가칸트 고무; 천연 포스파티드, 예를 들면, 대두, 레시틴, 및 지방산으로부터 유도된 에스터 또는 부분 에스터; 헥시톨 무수물, 예를 들면, 솔비탄 모노올리에이트; 및 부분 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트일 수 있다.

[0373] 약학 조성물은 또한 조성물을 신속한 분해 또는 신체로부터의 제거로부터 보호하기 위한 담체, 예를 들면, 이식물, 리포솜, 하이드로겔, 전구약물 및 미세캡슐화 전달 시스템을 포함하여 방출 조절 제형을 포함할 수 있다. 예를 들면, 시간 지연 물질, 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트가 단독으로, 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다. 주사가능한 약학 조성물의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 약제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 혼입시킴으로써 달성될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스콜브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다.

[0374] 본 발명은 또한 직장내 투여를 위한 좌약 형태로 본 발명의 펩티드를 포함한다. 좌약은 본 발명의 펩티드를, 상온에서는 고체이지만 직장내 온도에서는 액체이므로 직장내에서 용융되어 약물을 방출하는 적절한 무자극성 부형제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0375] 본 발명에 따르면, 실질적인 HCC 활성을 갖지 않으면서 담즙산 항상성을 조절하는 펩티드(또는 본원에 나타낸 바와 같은 하위서열, 변이체 또는 변형된 형태)를 확인하는 방법이 제공된다. 한 태양에서, 방법은 다음을 포함한다: 후보 펩티드 서열을 제공하고; 시험 동물에게 후보 펩티드 서열을 투여하고; 후보 펩티드 서열의 투여 후에 동물의 담즙산 수준을 측정하여, 후보 펩티드 서열이 담즙산 항상성을 조절하는지를 측정하고; 동물에서 HCC의 유도에 대해 또는 HCC 활성과 상관되는 마커의 발현에 대해 후보 펩티드 서열을 분석한다. 담즙산 항상

성은 조절하지만 실질적인 HCC 활성은 갖지 않는 후보 펩티드가 그에 의해 실질적인 HCC 활성은 갖지 않으면서 담즙산 항상성을 조절하는 펩티드 서열인 것으로 확인된다.

- [0376] 용어 "분석" 및 "측정" 및 그의 문자적 변형은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 정성적 또는 정량적 측정, 또는 정성적 및 정량적 둘 다의 측정을 말한다. 상기 용어가 검출과 관련하여 사용될 때, 본원에 나타내고 당해 분야에 공지된 다양한 방법들을 포함하여 상대량을 평가하는 임의의 방법이 고려된다. 예를 들면, 7 알파-하이드록시-4-콜레스텐-3-온과 같은 담즙산 및 전구체는 대상으로부터 취득된 샘플(예를 들면, 혈청)에서 분석 또는 측정될 수 있다. 또 다른 비제한 예는 혈청 또는 헤파린화 혈장을 사용하는 2-반응 방법(랜독스 래버러토리즈, 리미티드(Randox Laboratories, Ltd.))이다. 1차 반응에서는 담즙산이 3- α -하이드록시스테로이드 데하이드로게나제에 의해 산화되고, 이어서 티오-NAD가 티오-NADH로 환원된다. 2차 반응에서는, 산화된 담즙산이 동일 효소에 의해 환원되고, 이어서 NADH가 NAD로 산화된다. 티오-NADH의 생성율은 405 nm에서 고유 흡광도를 측정함으로써 측정된다.
- [0377] 간암의 가장 보편적인 유형인 HCC에 대한 위험 인자로는 제 2형 당뇨병(대개 비만에 의해 악화됨)이 포함된다. 제 2형 당뇨병에서 HCC의 위험은 당뇨병의 기간 및 치료 프로토콜에 따라서 더 커진다(비-당뇨 위험의 약 2.5 내지 약 7배).
- [0378] 다양한 방법들이 HCC의 스크리닝 및 진단에 사용될 수 있으며 숙련된 전문가에게 공지되어 있다. HCC에 대한 지표는 높은 알파-태아단백질(AFP) 또는 데스-감마 카복시프로트롬빈(DCP) 수준과 같은 종양 마커의 검출을 포함한다. 초음파, CT 스캔 및 MRI를 포함하여 많은 상이한 스캐닝 및 영상 기술도 또한 도움이 된다. 본 발명과 관련하여, 펩티드(예를 들면, 후보 펩티드)가 HCC를 유도하는 증거를 나타내는지의 평가는, 생체내에서, 예를 들면, 펩티드를 투여받은, *db/db* 마우스와 같은 동물 모델에서, 야생형 FGF19에 의한 HCC 결절 형성과 비교하여, HCC 결절 형성을 정량화함으로써 측정될 수 있다. 육안으로 보이게, 간암은 결절성일 수 있으며, 여기서 종양 결절(원형-내지-타원형, 회색 또는 녹색, 경계가 명확하지만 피막에 쌓여있지 않음)은 하나의 거대한 덩어리 또는 여러개의 더 작은 덩어리들로 나타난다. 또는, HCC는 산재되어 있고 경계가 명확하지 않으며 흔히 간 문맥에 침윤되는 침윤성 종양으로 존재할 수 있다.
- [0379] 간 조직 샘플의 병리학적 평가는 일반적으로 하나 이상의 상기 언급한 기술의 결과가 HCC의 존재 가능성을 나타낸 후에 수행된다. 따라서, 본 발명의 방법은 또한, 펩티드 서열이 HCC를 유도하는 증거를 나타내는지를 측정하기 위해 HCC 연구에서 유용한 생체내 동물 모델(예를 들면, *db/db* 마우스)로부터의 간 조직 샘플을 평가하는 것을 포함할 수 있다. 현미경 평가에 의해, 병리학자는 HCC의 4가지 일반적인 구조적 및 세포학적 유형(패턴) 중 하나가 존재하는지(즉, 섬유증관성, 가성선형(pseudoglandular)(아테노이드), 다형성(거대 세포) 및 투명 세포)를 측정할 수 있다.
- [0380] 본 발명은 또한 예시된 펩티드 서열(표 1 내지 10 및 서열목록에 열거된 펩티드 포함)의 하위서열, 서열 변이체 및 변형된 형태를 포함하여, 본 발명의 펩티드 서열에 결합하는 항체 및 그의 단편의 생성 및 용도를 포함한다.
- [0381] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"(Ab) 및 "면역글로불린"(Ig)은 동일한 구조적 특징을 갖는 당단백질을 말한다. 항체가 항원에 대한 결합 특이성을 나타내는 반면, 면역글로불린은 항체, 및 항원 특이성이 결합될 수 있는 다른 항체-유사 분자를 둘 다 포함한다.
- [0382] 용어 "항체"는 온전한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 2개 이상의 온전한 항체로부터 생성된 다중특이성 항체(예를 들면, 이중특이성 항체), 및 Fab 및 F(ab)₂를 포함하는 항체 결합 단편을 포함하되, 단 이들은 목적하는 생물 활성을 나타내야 한다. 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함하며, 각각의 사량체는 폴리펩티드 쇠들의 2개의 동일한 쌍들로 이루어지고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄"(약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄"(약 50 내지 70 kDa)를 갖는다. 각 쇠의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산들의 가변 영역을 포함한다. 대조적으로, 각 쇠의 카복시-말단 부분은 주로 작동인자 기능을 담당하는 불변 영역을 한정한다. 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류되는 반면, 인간 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로 분류되며, 항체의 이소타입(isotype)을 각각 IgM, IgD, IgA 및 IgE로 정의한다. 결합 단편들은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성된다. 결합 단편으로는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 및 단일쇄 항체가 포함된다.
- [0383] 각각의 중쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(VH)에 이어 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(VL) 및 그 다른쪽 말단에 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 첫번째 불변 도메인에 맞춰 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인에 맞춰 정렬된다. 경쇄 및 중쇄 안에서, 가변 및

불변 영역들은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 이때 중쇄는 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 항체 쇄는 모두, 상보성-결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3개의 추가변 영역에 의해 연결된, 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각 쌍의 두 쇄로부터의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. N-말단으로부터 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄는 둘 다 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.

- [0384] 온전한 항체는 2개의 결합 부위를 가지며, 이작용성 또는 이중특이성 항체를 제외하고, 2개의 결합 부위는 동일하다. 이중특이성 또는 이작용성 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이성 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편들의 결합을 포함하는 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다.
- [0385] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균일 항체들의 집단에서 수득된 항체를 말한다, 즉, 상기 집단을 구성하는 개개 항체들은 미량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 매우 특이적이어서, 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체들을 포함하는 다클론성 항체 체제와 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다.
- [0386] "중화 항체"는 항체가 결합하는 표적 항원의 작동인자 기능을 제거하거나 상당히 감소시킬 수 있는 항체 분자이다.
- [0387] 항체 결합 단편은 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다. 효소 파파인에 의한 항체의 절단은, "Fab" 단편, 및 항원-결합 활성을 갖지 않는 "Fc" 단편으로 또한 알려져 있는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 야기한다. 효소 썬스에 의해 항체의 절단은 항체 분자의 2개의 아암(arm)이 결합되어 유지되고 2개의 항원 결합 부위를 포함하는 F(ab')₂ 단편을 생성한다. F(ab')₂ 단편은 항원을 가교결합시키는 능력을 갖는다.
- [0388] 용어 "Fab"는 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 CH1 도메인을 포함하는 항체의 단편을 말한다. 용어 "Fv"는 본원에서 사용될 때, 항원-인식 및 항원-결합 부위 둘 다를 보유하는 항체의 최소 단편을 말한다. 2-쇄 Fv 중에서, 상기 영역은 비-공유 결합된, 1개 중쇄 및 1개 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 단일쇄 Fv 중에서, 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인은, 경쇄 및 중쇄가 2-쇄 Fv 중에서도 유사한 "이량체" 구조로 결합할 수 있도록 유연성 펩티드 연결기에 의해 공유 결합될 수 있다. 상기 형태에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 VH-VL 이량체의 표면에 항원-결합 부위를 한정하도록 상호작용한다. 총 6개의 CDR이 항체에 항원-결합 특이성을 제공하지만, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.
- [0389] 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 특이적 리간드와 접촉하고 그의 특이성을 결정하는 면역 수용체의 일부를 말한다. 용어 "추가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 말한다. 추가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 및/또는 "추가변 루프"로부터의 잔기를 포함한다.
- [0390] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에피토프"는 단백질 항원 상의 항체에 대한 결합 부위를 말한다. 에피토프 결정인자는 통상적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 기, 및 고유한 3차원 구조 및 전하 특성으로 이루어진다. 항체는 해리 상수가 $\leq 1 \mu\text{M}$, 바람직하게는 $\leq 100 \text{ nM}$, 가장 바람직하게는 $\leq 10 \text{ nM}$ 일 때 항원에 결합한다고 한다. 증가된 평형 상수("K₀")는, 에피토프와 항체 사이에 친화도가 더 낮은 것을 의미하는 반면, 감소된 평형 상수는 에피토프와 항체 사이에 친화도가 더 높은 것을 의미한다. 특정량 "이하"의 K₀를 갖는 항체는, 항체가 주어진 K₀ 이상으로 강하게 에피토프에 결합할 것을 의미한다. K₀는 에피토프 및 항체의 결합 특성을 설명하는 반면, "효능"은 항체의 기능에 대한 항체 자체의 효과를 설명한다. 평형 상수와 효능 사이에 반드시 상관관계가 존재하는 것은 아니므로, 예를 들면, 비교적 낮은 K₀는 자동적으로 높은 효능을 의미하지는 않는다.
- [0391] 항체와 관련하여 용어 "선택적으로 결합하다"는, 항체가 단지 단일 물질에 결합하는 것을 의미하는 것이 아니라, 첫번째 물질에 대한 항체의 K₀가 두번째 물질에 대한 항체의 K₀보다 낮음을 의미한다. 오직 에피토프에만 결합하는 항체는 그 단일 에피토프에만 결합한다.
- [0392] 인간에 투여될 때, 설치류(뮤린 또는 래트) 가변 및/또는 불변 영역을 함유하는 항체는 때때로, 예를 들면, 신체로부터의 신속한 제거율 또는 항체에 대한 신체의 면역 반응 발생과 연관된다. 설치류-유래 항체의 사용을

배제하기 위해, 설치류가 완전 인간 항체를 생성하도록 설치류에 인간 항체 기능의 도입을 통해 완전 인간 항체를 제작할 수 있다. 본원에서 특별히 구별하지 않는 한, "인간" 및 "완전 인간" 항체는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "완전 인간"은 완전 또는 전체 인간 항체인 항체와 단지 부분적으로 인간 항체인 항체를 구별할 때 유용할 수 있다. 숙련된 전문가가 완전 인간 항체를 생성하는 다양한 방법을 인지하고 있다.

[0393] 가능한 인간 항-마우스 항체 반응을 해결하기 위해, 키메라 또는 그렇지 않으면 인간화 항체를 사용할 수 있다. 키메라 항체는 인간 불변 영역 및 무린 가변 영역을 가지며, 따라서, 인간 항-키메라 항체 반응이 일부 환자에게서 관찰될 수 있다. 그러므로, 가능한 인간 항-마우스 항체 또는 인간 항-키메라 항체 반응을 배제하기 위해 다량체 효소에 대해 완전 인간 항체를 제공하는 것이 유리하다.

[0394] 완전 인간 단클론성 항체는, 예를 들면, 숙련된 전문가에게 공지된 기술에 의해 하이브리도마 세포주를 생성함으로써 제조될 수 있다. 다른 제조 방법은 적당한 포유동물 숙주 세포, 예를 들면, CHO 세포의 형질전환을 위한 특정 항체를 암호화하는 서열의 사용을 포함한다. 형질전환은, 예를 들면, 바이러스(또는 바이러스 벡터) 내에 폴리뉴클레오티드를 포장하고 숙주 세포를 바이러스(또는 벡터)로 형질도입하는 것을 포함하여, 숙주 세포 내에 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 임의의 공지된 방법에 의해, 또는 당해 분야에 공지된 형질감염 절차에 의해 이루어질 수 있다. 포유동물 세포에 이중 폴리뉴클레오티드를 도입하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며, 텍스트란-매개 형질감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌-매개 형질감염, 원형질 융합, 전기천공, 리포솜내 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화, 및 핵에 DNA의 직접 미세주입을 포함한다. 발현을 위한 숙주로 이용가능한 포유동물 세포주는 당해 분야에 공지되어 있으며, CHO 세포, HeLa 세포 및 인간 간세포암종 세포가 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

[0395] 항체는 진단용으로 및/또는 치료용으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 항체는, 대상에서 본 발명의 하나 이상의 펩티드의 수준을 검출하고 검출된 수준을 표준 대조군 수준 또는 이전에(예를 들면, 임의의 질병 이전에) 측정된 대상에서의 기준선 수준과 비교함으로써 진단용으로 사용될 수 있다. 항체는 본 발명의 하나 이상의 펩티드의 활성을 조절함으로써 질병 또는 질환에 대해 효과를 갖는 치료제로 사용될 수 있다.

[0396] 본 발명은, 적합한 포장 물질에 포장된, 선택적으로 하나 이상의 치료제와 함께 본 발명의 펩티드 서열, 그의 조성물 및 약학 조성물을 포함하나 이로 한정되지는 않는 키트를 제공한다. 키트는 선택적으로 성분들에 대한 설명 또는 그 안의 성분들의 시험관내, 생체내 또는 생체의 사용을 위한 설명서를 포함하는 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 전형적인 설명서는, 담즙산 관련 또는 연관 질환, 예를 들면, 대사증후군; 지질- 또는 글루코스-관련 질환; 콜레스테롤 또는 트라이글리세리드 대사; 제 2형 당뇨병; 예를 들면, 간내 담즙정체증의 질환(예를 들면, PBC, PFIC, PSC, PIC, 신생아 담즙정체증 및 약물 유도성 담즙정체증(예를 들면, 에스트로겐)), 및 간의 담즙정체증의 질환(예를 들면, 중앙으로부터의 담관 압박, 담석에 의한 담관 폐쇄)을 포함한 담즙정체증; 담즙산 흡수불량, 및 소장 원위부를 수반하는 다른 질환[회장 절제, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론병 및 궤양성 대장염), 설사(예를 들면, 담즙산 설사(BAD)) 및 GI 증상을 야기하는 달리 규명되지 않는(특발성) 담즙산의 흡수를 손상시키는 질환, 및 GI, 간 및/또는 담도 암(예를 들면, 결장암 및 간세포암) 포함]; 및/또는 담즙산 합성 이상, 예를 들면, NASH, 간경변 및 문맥 고혈압의 원인이 되는 담즙산 합성 이상 등의 치료를 위한 설명서를 포함한다.

[0397] 키트는 상기 성분들의 집합체, 예를 들면, 2개 이상의 펩티드 서열 단독, 또는 펩티드 서열과 또 다른 치료적으로 유용한 조성물(예를 들면, 담즙산 항상성 조절 약물)과의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0398] 용어 "포장 물질"은 키트의 성분들을 수용하는 물리적 구조를 말한다. 포장 물질은 성분들을 멸균적으로 유지할 수 있으며, 상기 목적으로 통상적으로 사용되는 물질(예를 들면, 종이, 골판지, 유리, 플라스틱, 포일, 애플, 바이알, 튜브 등)로 제조될 수 있다.

[0399] 본 발명의 키트는 표지 또는 삽입물을 포함할 수 있다. 표지 또는 삽입물은, 별도의 또는 성분에 부착된 "인쇄된 물질", 예를 들면, 종이 또는 판지, 키트 또는 포장 물질(예를 들면, 상자)을 포함하거나, 예를 들면, 키트 성분을 함유하는 애플, 튜브 또는 바이알에 부착된다. 표지 또는 삽입물은 또한 컴퓨터 판독가능한 매체, 예를 들면, 디스크(예를 들면, 하드 디스크, 카드, 메모리 디스크), 광학 디스크, 예를 들면, CD- 또는 DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, 자기 테이프, 또는 전기 저장 매체, 예를 들면, RAM 및 ROM, 또는 자기/광학 저장 매체, FLASH 매체 또는 메모리형 카드와 같은 이들의 하이브리드를 포함할 수 있다.

[0400] 표지 또는 삽입물은 그 안의 하나 이상의 성분들, 투여량, 작용 메커니즘을 포함하는 활성 성분(들)의 임상적 약리학, 약동학 및 약력학에 대한 식별 정보를 포함할 수 있다. 표지 또는 삽입물은 제조사 정보, 로트 번호,

제조사 위치 및 날짜를 확인하는 정보를 포함할 수 있다.

- [0401] 표지 또는 삽입물은 키트 성분이 사용될 수 있는 병, 질환, 질병 또는 증상에 대한 정보를 포함할 수 있다. 표지 또는 삽입물은 임상 의도 또는 대상이 방법, 치료 프로토콜 또는 치료 요법에 키트 성분들 중 하나 이상을 사용하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 설명서는 투여량, 빈도 또는 기간, 및 본원에 나타낸 바와 같은 임의의 방법, 치료 프로토콜 또는 치료 요법을 실시하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 전형적인 설명서는 본원에 나타낸 바와 같은 펩티드 서열의 치료 또는 사용에 대한 설명서를 포함한다. 그러므로, 본 발명의 키트는 치료 방법 및 용도를 포함하는, 본원에 기술된 본 발명의 임의의 방법 및 용도를 실시하기 위한 표지 또는 설명서를 포함한다.
- [0402] 표지 또는 삽입물은 성분이 제공할 수 있는 임의의 이점, 예를 들면, 예방 또는 치료 이점에 대한 정보를 포함할 수 있다. 표지 또는 삽입물은 잠재적인 부작용에 대한 정보, 예를 들면, 대상 또는 임상 의에게 특정 조성물을 사용하기에 적절하지 않은 상황에 관한 경고를 포함할 수 있다. 부작용은 또한, 대상이 조성물과 비상용성일 수 있는 하나 이상의 다른 약제를 복용하였거나, 복용할 것이거나, 현재 복용하고 있는 중인 경우, 또는 대상이 조성물과 비상용성인 또 다른 치료 프로토콜 또는 치료 요법을 받았거나, 받을 것이거나, 현재 받고 있는 경우에 일어날 수 있으므로, 설명서는 상기 비상용성에 관한 정보를 포함할 수 있다.
- [0403] 본 발명의 키트는 또한 다른 성분들을 포함할 수 있다. 키트의 각 성분은 개별 용기내에 봉입될 수 있으며, 다양한 용기는 모두 단일 포장 내에 존재할 수 있다. 본 발명의 키트는 냉장 저장용으로 설계될 수 있다. 본 발명의 키트는 또한 본 발명의 펩티드 서열을 함유하도록, 또는 펩티드 서열을 암호화하는 핵산을 함유하도록 설계될 수 있다. 키트내 세포는 즉시 사용될 때까지 적절한 저장 조건하에 유지될 수 있다.
- [0404] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야에 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 바와 유사하거나 등가의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 검사에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 본원에 기술되어 있다.
- [0405] 본원에 인용된 모든 출원, 공개공보, 특허 및 기타 참조문헌, 진뱅크(GenBank) 인용번호 및 ATCC 인용번호는 전체로 참고로 인용된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 명세서는 조절될 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 다수의 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "펩티드 서열" 또는 "치료"에 대한 언급은 다수의 상기 서열, 치료 등을 포함한다.
- [0406] 본원에서 사용된 바와 같이, 수치는 종종 본 문서 전체에 걸쳐 범위의 형식으로 나타낸다. 범위 형식의 사용은 단지 편의 및 간결성을 위한 것이며, 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 본 발명의 범위에 대한 불변의 제한으로 해석해서는 안된다. 따라서, 범위의 사용은 명백히, 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한, 모든 가능한 부분범위, 상기 범위내의 모든 개별적인 수치, 및 상기 범위내의 정수들 및 범위내 값 또는 정수의 부분들을 포함하는 모든 수치 또는 수치 범위를 포함한다. 상기 구성은 범위의 넓이와 무관하게 및 본 특허 문서 전체에 걸쳐 모든 맥락에서 적용된다. 따라서, 예를 들면, 90 내지 100%의 범위에 대한 언급은 91 내지 99%, 92 내지 98%, 93 내지 95%, 91 내지 98%, 91 내지 97%, 91 내지 96%, 91 내지 95%, 91 내지 94%, 91 내지 93% 등을 포함한다. 90 내지 100%의 범위에 대한 언급은 또한 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97% 등뿐 아니라, 91.1%, 91.2%, 91.3%, 91.4%, 91.5% 등, 92.1%, 92.2%, 92.3%, 92.4%, 92.5% 등을 포함한다.
- [0407] 또한, 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250의 범위에 대한 언급은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 등을 포함한다. 또 다른 예로, 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1000, 1000 내지 2500 또는 2500 내지 5000, 5000 내지 25,000, 5000 내지 50,000의 범위에 대한 언급은 상기 값들 내의 또는 상기 값들을 포함하는 임의의 수치 또는 범위, 예를 들면, 25, 26, 27, 28, 29...250, 251, 252, 253, 254...500, 501, 502, 503, 504... 등을 포함한다.
- [0408] 본원에서 또한 사용되는 바와 같이, 일련의 범위들이 본 문서 전체에 걸쳐 개시되어 있다. 일련의 범위의 사용은 또 다른 범위를 제공하기 위한 상한 및 하한 범위의 조합을 포함한다. 상기 구성은 범위의 넓이와 무관하게 및 본 특허 문서 전체에 걸쳐 모든 맥락에서 적용된다. 따라서, 예를 들면, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 75, 75 내지 100, 100 내지 150과 같은 일련의 범위는, 5 내지 20, 5 내지 30, 5 내지 40, 5 내지 50, 5 내지 75, 5 내지 100, 5 내지 150, 및 10 내지 30, 10 내지 40, 10 내지 50,

10 내지 75, 10 내지 100, 10 내지 150, 및 20 내지 40, 20 내지 50, 20 내지 75, 20 내지 100, 20 내지 150 등과 같은 범위를 포함한다.

[0409] 간결함을 위해, 특정 약자가 본원에서 사용된다. 한 예는 아미노산 잔기를 나타내기 위한 단일 문자 약자이다. 아미노산 및 그의 상응하는 3문자 및 단일문자 약자는 다음과 같다:

알라닌	Ala	(A)
아르기닌	Arg	(R)
아스파라긴	Asn	(N)
아스파르트산	Asp	(D)
시스테인	Cys	(C)
글루탐산	Glu	(E)
글루타민	Gln	(Q)
글리신	Gly	(G)
히스티딘	His	(H)
이소류신	Ile	(I)
류신	Leu	(L)
라이신	Lys	(K)
메티오닌	Met	(M)
페닐알라닌	Phe	(F)
프롤린	Pro	(P)
세린	Ser	(S)
트레오닌	Thr	(T)
트립토판	Trp	(W)
티로신	Tyr	(Y)
발린	Val	(V)

[0410]

[0411] 본 발명은 일반적으로 많은 태양을 기술하기 위해 확정적인 언어를 사용하여 본원에 개시된다. 본 발명은 또한 특별히 특정한 소재, 예를 들면, 물질 또는 재료, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 분석법 또는 분석이 전체로 또는 부분적으로 배제되는 태양을 포함한다. 따라서, 본 발명은 일반적으로 본 발명이 포함하지 않는 것에 관해 본원에 나타내지 않을지라도, 본 발명에 명백하게 포함되지 않는 양태들이 본원에 개시된다.

[0412] 본 발명의 많은 태양들을 기술하였다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 진의 및 범위에서 벗어나지 않고 다양화 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 하기의 실시예는 특허청구범위에 기술된 본 발명을 예시하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니다.

[0413] **실시예**

[0414] **실시예 1**

[0415] 다음은 본 발명의 연구에 사용된 다양한 방법 및 물질들에 대한 설명이다.

[0416] **동물.** *db/db* 마우스는 더 잭슨 래버러토리즈(The Jackson Laboratory)(미국 메인주 바하버 소재)로부터 구입하였다. 마우스는 통제된 빛(12시간 밝음 및 12시간 어둠 주기, 어둠 6:30 pm - 6:30 am), 온도(22±4 °C) 및 습도(50%±20%) 조건하에 보호 지침에 따라서 유지되었다. 마우스는 물(오토클레이브 증류수)에 자유롭게 접근되었으며, 17 kcal% 지방, 23 kcal% 단백질 및 60 kcal% 탄수화물을 함유하는 시판 사료(할란 래버러토리즈(Harlan Laboratories), 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재, Irradiated 2018 Teklad Global 18% Protein Rodent Diet)를 무제한으로 공급하였다. 모든 동물 연구는 NGM 동물 관리 위원회(NGM Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다.

[0417] **DNA 및 아미노산 서열.** 인간 FGF19 변이체를 암호화하는 ORF의 cDNA(호모 사피엔스(*Homo sapiens*) FGF19, 진뱅크 등록번호 NM_005117.2). 상기 cDNA에 의해 암호화된 단백질 서열(진뱅크 등록번호 NP_005108.1).

[0418] **PCR.** FGF19 ORF를, 인간 소장 조직으로부터 제조된 재조합 DNA(cDNA)를 사용하여 폴리머라제 체 반응(PCR)에 의해 증폭시켰다. 퓨션(Phusion, 등록상표) 고-충실도 DNA 폴리머라제를 사용하는 PCR 시약 키트는 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England BioLabs)(F-530L, 미국 매사추세츠주 임스위치 소재)에서 구입하였다. 하기의 프라이머를 사용하였다: 정방향 PCR 프라이머: 5' CCGACTAGTCACCatgaggagcgggtgtgtgg(서열번호 136), 및 역방향 PCR 프라이머: 5' ATAAGAATGCGCCGCTTACTTCTCAAAGCTGGGACTCCTC(서열번호 137). 증폭된 DNA 단편을 제한 효소 Spe I 및 Not I(제한효소 부위는 5' 또는 3' PCR 프라이머 각각에 포함되었다)로 절단한 다음, 동일한 제한 효소로 절단된 AAV 전이유전자 벡터와 접합시켰다. 발현에 사용된 벡터는 선택성 마커, 및 클로닝된 암호화 서열의 삽입을 위한 부위의 강한 진핵세포 프로모터 5'에 이어 3' 미번역 영역 및 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 꼬

리로 이루어진 발현 카세트를 함유하였다. 발현 구조물은 또한 5' 및 3' 말단에 내부 말단 반복서열이 인접해 있다.

- [0419] **1차 인간 간세포에서 Cyp7a1 억제 분석.** 1차 인간 간세포를 100 nM 텍사메타손(시그마(Sigma)) 및 0.25 mg/ml 매트릭셀(Matrigel, 등록상표)(백톤 디킨슨 바이오사이언시즈(Becton Dickinson Biosciences))로 보충된 윌리엄스 E(Williams E) 배지(인비트로젠(Invitrogen)) 중에 콜라겐 코팅된 플레이트(백톤 디킨슨 바이오사이언시즈) 상에 플레이팅하였다. 세포를 37 °C에서 FGF19 또는 변이체로 6 시간 동안 처리하였다. Cyp7a1 발현을 정량적 RT-PCR(택맨(TaqMan, 등록상표) ABI PRISM 7700, 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))로 3중으로 평가하고 GAPDH 발현에 대해 표준화시켰다.
- [0420] **Cyp7a1 생체내 억제 분석.** 9 주령의 수컷 *db/db* 마우스(잭슨 래버러토리즈)에 재조합 단백질 FGF19 또는 FGF21 을 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 및 10 mg/kg으로 복강내 주사하였다. 동물들을 주사 5시간후에 마취시켰다. 간을 수거하고 트리졸(TRIZol, 등록상표) 시약(인비트로젠) 중에서 균질화시켰다. 전체 RNA를 추출하고 DNase(암비온(Ambion))로 처리한 후 정량적 RT-PCR 분석을 수행하고 GAPDH 발현에 대해 표준화시켰다.
- [0421] **AAV의 생성 및 정제.** AAV293 세포(에이질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies, 미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재)에서 입수)를 10% 소 태아 혈청 및 1x 항생물질-항진균제 용액(메디테크 인코포레이티드(Mediatech, Inc.), 미국 버지니아주 매너서스 소재)으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modification of Eagle's Medium, DMEM, 메디테크 인코포레이티드, 미국 버지니아주 매너서스 소재)에 배양하였다. 세포를 제 1 일에 50% 밀도로 150 mm 세포 배양 플레이트에 플레이팅하고, 제 2일에 하기의 3개 플라스미드(각각 20 µg/플레이트)를 사용하여 인간칼슘 침전 방법을 이용하여 형질감염시켰다: AAV 전이유전자 플라스미드, pHelper(등록상표) 플라스미드(에이질런트 테크놀로지스) 및 AAV2/9 플라스미드[Gao *et al.*, *J. Virol.* 78:6381 (2004)]. 형질감염 48 시간 후에, 세포를 플레이트에서 벗겨내고, 3000 x g에서 원심분리시켜 펠릿화하고, 20 mM 트리스(Tris)(pH 8.5), 100 mM NaCl 및 1 mM MgCl₂를 함유하는 완충액에 재현탁시켰다. 현탁액을 알콜 드라이 아이스 욕에서 냉동시킨 다음 37 °C 수조에서 해동시켰다. 냉동 및 해동 주기를 3회 반복하고; 벤조나스(Benzonase, 등록상표)(시그마-알드리치(Sigma-aldrich), 미국 미저리주 세인트루이스 소재)를 50 단위/ml로 첨가하고; 데옥시콜레이트를 0.25%의 최종 농도로 첨가하였다. 37 °C에서 30 분 동안 배양한 후, 5000 x g에서 20 분동안 원심분리하여 세포 파편을 펠릿화하였다. 상등액중 바이러스 입자를, 이전에 기술된 바와 같이[Zolotukhin S. *et al* (1999) *Gene Ther.* 6:973], 불연속 요오딕사발(시그마-알드리치, 미국 미저리주 세인트루이스 소재) 구배를 이용하여 정제하였다. 바이러스 저장액을 비바스핀(Vivaspin, 등록상표) 20(MW 컷오프 100,000 달톤, 사토리우스 스테덤 바이오테크(Sartorius Stedim Biotech), 프랑스 오바뉴 소재)을 사용하여 농축시키고, 10% 글리세롤 함유 포스페이트-완충 식염수(PBS)에 재현탁시키고, -80 °C에서 저장하였다. 바이러스 계능 복제수를 측정하기 위해, 2 µl의 바이러스 저장액을 37 °C에서 50 단위/ml 벤조나스(등록상표), 50 mM 트리스-HCl(pH 7.5), 10 mM MgCl₂ 및 10 mM CaCl₂를 함유하는 용액 6 µl 중에서 30 분동안 배양하였다.
- [0422] 그 후에, 2 mg/ml의 프로테이나제 K, 0.5% SDS 및 25 mM EDTA를 함유하는 용액 15 µl를 첨가하고, 혼합물을 55 °C에서 20 분간 더 배양하여 바이러스 DNA를 방출시켰다. 바이러스 DNA를 미니 DNeasy(등록상표) 키트(키아젠(Qiagen), 미국 캘리포니아주 발렌시아 소재)로 세척하고, 40 µl의 물로 용출시켰다. 바이러스 계능 복제(GC)는 정량적 PCR을 사용하여 측정하였다.
- [0423] 바이러스 저장액을 PBS로 바람직한 GC/ml까지 희석하였다. 바이러스 작동 용액(200 µl)을 꼬리 정맥 주사에 의해 마우스에 전달하였다.
- [0424] **간세포암종(HCC) 분석.** 간 시료를 *db/db* 마우스로부터 AAV 주사 24 주 후에 수거하였다. HCC 점수는 변이체-주입 마우스로부터의 전체 간의 표면 상의 HCC 결절의 수를 야생형 FGF19-주입 마우스로부터의 HCC 결절의 수로 나눈 값으로 기록하였다.
- [0425] **혈청 FGF19/FGF21/변이체 노출 수준 분석.** 마우스 꼬리 절편으로부터 전혈(약 50 µl/마우스)을 평범한 모세관 튜브(BD 클레이 아담스 슈어프레프(BD Clay Adams SurePrep, 등록상표), 백톤 디킨슨 앤드 캄파니, 미국 메릴랜드주 스파크스 소재) 내에 수거하였다. 튜브를 오토크릿(Autocrit, 등록상표) 울트라(Ultra) 3(백톤 디킨슨 앤드 캄파니, 미국 메릴랜드주 스파크스 소재)에서 회전시켜 혈청 및 혈액 세포를 분리하였다. 혈청중 FGF19, FGF21 및 변이체 노출 수준은 EIA 키트(바이오벤더(Biovendor))를 제조사의 지시에 따라 사용하여 측정하였다.
- [0426] **FGFR4 결합 및 활성 분석.** 고체상 ELISA(결합) 및 ERK 포스포릴화 분석은 정제된 재조합 단백질을 사용하여 수행할 수 있다. FGFR 결합 분석은 고체상 ELISA를 사용하여 수행할 수 있다. 간략하게, 96-웰 플레이트를 2 µg

/ml 항-hFc 항체로 코팅하고, 1 µg/ml FGFR1-hFc 또는 FGFR4-hFc와 함께 배양할 수 있다. 1 µg/ml 가용성 β-클로토 및 20 µg/ml 헤파린의 존재하에서 FGF19에 대한 결합은 비오틴화 항-FGF19 항체(0.2 µg/mL)에 이어서, 스트렙타비딘-HRP 배양(100 ng/mL)에 의해 검출할 수 있다. FGFR4 활성화 분석의 경우, Hep3B 세포를 37 °C에서 FGF19 변이체로 10 분동안 자극한 후, 즉시 용해시키고 시스-바이오(Cis-Bio)에서 상업적으로 시판하는 키트를 사용하여 ERK 포스포틸화에 대해 분석할 수 있다.

[0427] **실시예 2**

[0428] 본원에 나타낸 바와 같은 FGF19 변이체가 cyp7a1 발현을 억제하는지를 확인하기 위해, 야생형 FGF19에 의한 cyp7a1 발현의 억제를 다양한 농도의 투여 후에 측정하였다. FGF21의 효과는 필적하는 방식으로 평가하였다.

[0429] 간략하게, 제 0일에, db/db 마우스에 재조합 FGF19(0.1 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg) 또는 재조합 FGF21(0.1 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg)을 복강내 투여하였다. 투여 5 시간 후에, 간을 수거하고, RNA를 추출하고, 표준화 대조군으로 GAPDH를 사용하여 실시간 PCR(QPCR)에 의해 cyp7a1 발현을 측정하였다. 마우스의 각 군에서, n은 3 이고, 다양한 FGF19 및 FGF21 농도에 대한 cyp7a1 발현 값을 PBS 비히클 대조군을 투여받은 마우스와 비교하였다.

[0430] 도 1에 나타낸 바와 같이, FGF19는 cyp7a1 발현을 농도-의존성 방식으로 현저하게 감소시켰다. FGF21의 투여는 cyp7a1 발현의 감소를 야기하였지만, 효과는 FGF19에서 관찰된 것보다 명백하게 더 낮았다.

[0431] 인간 1차 간세포에서 cyp7a1 발현에 대한 변이체 M70의 효과를 FGF19의 효과와 비교하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 변이체 M70은 cyp7a1 발현을 FGF19에 필적하는 양으로 억제하였다.

[0432] **실시예 3**

[0433] 전술한 분석법을 이용하여, 1차 인간 간세포에서의 cyp7a1의 억제를 다수의 FGF19 변이체에 대해 측정하였다. 도 3 내지 도 5에 나타난 바와 같이, 여러 변이체(예를 들면, M1, M2 등)가 강한 cyp7a1 억제를 나타내었다.

[0434] Cyp7a1 억제에 대한 일부 또 다른 FGF19 변이체의 효과를 평가하기 위해, 변이체들을 식염수-처리된 대조군과 비교한 시험관내 세포-기반 분석(1차 인간 간세포) 및 생체내 분석(db/db 마우스에서 단백질 투여)을 이용하였다. 도 5는 관 형태에서의 결과(IC₅₀ 및 Cyp7a1(%))를 나타낸다. 평가된 대부분의 FGF19 변이체가 Cyp7a1-억제 활성을 나타내었지만, 소수의 변이체(예를 들면, M90, M96, M98, M5 및 M32)는 더 이상 Cyp7a1을 억제하지 않았다.

[0435] Cyp7a1 억제 활성을 보유하는 FGF19는, HCC의 유도를 야기하지 않고 담즙산 대사를 조절하고/하거나 담즙산 관련 질환(예를 들면, 담즙산 설사 및 원발성 담즙성 간경변)을 치료하는데 유용할 수 있는 변이체를 확인하기 위해 전술한 HCC 분석(또는 다른 적절한 분석 또는 모델)에서 더 평가할 수 있다. 도면들은 HCC 분석에서 평가된 변이체들에 대한 데이터를 나타낸다.

[0436] **실시예 4**

[0437] 다음은 지질 증가 활성 및 종양형성에 대해 분석된 25개의 또 다른 변이체 펩티드들의 데이터를 요약한 것이다. 데이터는, db/db 마우스에서 HCC 생성에 의해 측정되듯이, 명백하게 지질 증가와 종양형성 사이에 정적 상관관계를 나타낸다.

[0438] 표들은 상이한 변이체 펩티드들을 요약한 것이다. 상기 예시된 변이체 펩티드들은 C-말단 위치에서, 예를 들면, "TSG" 아미노산 잔기 다음에 하기 FGF19 C-말단 서열을 갖는다:

[0439] PHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEERIPDGYNVYRSEKHRLPVSLSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 188).

[0440] 특히, 통계적으로 유의적인 지질 증가를 야기하지 않은 변이체 펩티드(M5를 포함하여 총 7개)는 HCC 생성을 유도하지 않았다. 대조적으로, 통계적으로 유의적인 지질 증가를 야기한 모든 변이체 펩티드들(총 17개)은 마우스에서 HCC 생성도 또한 야기하였다. 상기 데이터는 지질 증가 활성과 HCC 생성 사이에 강한 정적 상관관계가 있음을 시사한다. 따라서, 지질 증가 활성은 동물에서 HCC 생성의 지표 및/또는 예측변수로 사용될 수 있다.

[0441] [표 1]

[0442] db/db 마우스에서 증가된 트라이글리세리드 및 콜레스테롤은 HCC 생성과 정적 상관이 있는 것으로 보인다(서열번호 99, 5 및 74 내지 81 참조).

	N-말단 도메인	서열번호	코어	서열 번호	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	99(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100(aa 1 내지 16)	RQRYLYTDD	186	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	5(aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M74	R-----DAGPHVHYGWGDPI	74(aa 1 내지 15)	RLRHLYTSG	185	+	+
M75	R-----VHYGWGDPI	75(aa 1 내지 10)	RLRHLYTSG	185	-	-
M76	R-----GDPI	76(aa 1 내지 5)	RLRHLYTSG	185	-	-
M77	R-----	77(aa 1)	RLRHLYTSG	185	-	-
M78	R-----AGPHVHYGWGDPI	78(aa 1 내지 14)	RLRHLYTSG	185	+	+
M79	R-----GPHVHYGWGDPI	79(aa 1 내지 13)	RLRHLYTSG	185	+	+
M80	R-----PHVHYGWGDPI	80(aa 1 내지 12)	RLRHLYTSG	185	-	-
M81	R-----HVHYGWGDPI	81(aa 1 내지 11)	RLRHLYTSG	185	-	-

[0443]

[0444]

[표 2]

[0445]

db/db 마우스에서 증가된 트라이글리세리드 및 콜레스테롤은 HCC 생성과 정적 상관성이 있는 것으로 보인다(서열 번호 99, 100 및 82 내지 98 참조).

	N-말단 도메인	서열번호	코어	서열 번호	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	99(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100(aa 1 내지 16)	RQRYLYTDD	186	-	-
M82	RPLAFSAAGPHVHYGWGDPI	82(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+
M83	RPLAFSDAAPHVHYGWGDPI	83(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/-
M84	RPLAFSDAGAHVHYGWGDPI	84(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/-
M85	RPLAFSDAGPHVHYGAGDPI	85(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	-	-
M86	RPLAFSDAGPHVHYGWGAPI	86(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+
M87	RPLAFSDAGPHVHYGWDAI	87(aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+

[0446]

[0447]

[표 3]

[0448]

db/db 마우스에서 증가된 트라이글리세리드 및 콜레스테롤은 HCC 생성과 정적 상관성이 있는 것으로 보인다(서열 번호 99, 100 및 88 내지 98 참조).

	N-말단 도메인	코어	서열번호	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1 내지 29)	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	100 (aa 1 내지 25)	-	-
H31A/S141A(M88)		FGF19		+	+
H31A/H142A(M89)		FGF19		+	+
K127A/R129A(M90)		FGF19		+	+
K127A/S141A(M91)		FGF19		+	+
K127A/H142A(M92)		FGF19		+	+
R129A/S141A(M93)		FGF19		+	+
S141A/H142A(M94)		FGF19		+	+
K127A/H142A(M95)		FGF19		+	+
K127A/R129A/S141A(M96)		FGF19		+	+
K127A/R129A/H142A(M97)		FGF19		+	+
K127A/R129A/S141A/H142A(M98)		FGF19		+	+

[0449]

[0450]

M88(H31A/S141A):

[0451]

RPLAFSDAGPHVHYGWDP IRLRHLYTSGPAGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRVAIKGVHVRVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 88)

[0452]

M89(H31A/H142A):

[0453]

RPLAFSDAGPHVHYGWDP IRLRHLYTSGPAGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRVAIKGVHVRVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSLSSAKQRQLYKNRGLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 89)

[0454]

M90(K127A/R129A):

- [0455] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
90)
- [0456] M91(K127A/S141A):
- [0457] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
91)
- [0458] M92(K127A/H142A):
- [0459] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
92)
- [0460] M93(R129A/S141A):
- [0461] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQQLYKNRGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
93)
- [0462] M94(S141A/H142A):
- [0463] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQQLYKNRGFLPLAAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
94)
- [0464] M95(K127A/H142A):
- [0465] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
95)
- [0466] M96(K127A/R129A/S141A):
- [0467] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLAHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
96)
- [0468] M97(K127A/R129A/H142A):
- [0469] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLSAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK (서열번호
97)
- [0470] M98 (K127A/R129A/S141A/H142A):
- [0471] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAAQQLYKNRGFLPLAAFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호
98)
- [0472] **실시예 5**
- [0473] 다음은 글루코스 저하 활성 및 지질 증가 활성에 대해 분석된 또 다른 FGF19 변이체 펩티드들의 데이터를 요약
한 것이다.
- [0474] 표 4는 M5 내지 M40으로 나타낸, 35개의 또 다른 FGF19 변이체들의 펩티드 "코어 서열"을 예시하고 있다. 상기
예시된 변이체 펩티드들은 C-말단 위치에서, 예를 들면, 코어 서열의 "TSG" 아미노산 잔기 다음에 FGF19 C-말단
서열을 갖는다:
- [0475] PHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQL

YKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVGTGLEAVRSPSFEK(서열번호 188).

[0476] 데이터는 변이체 M6, M7, M8, M38 및 M39가 *db/db* 마우스에서 글루코스 저하 활성 및 통계적으로 유의적이 아닌 지질 증가 활성의 바람직한 특징을 가짐을 명백히 보여준다.

[0477] [표 4]

[0478] 추가의 변이체 및 N-말단 도메인의 상세 지도화(서열번호 99, 100, 및 5 내지 40 참조)

	N-말단 도메인	N-말단 도메인의 서열번호	코어	서열번호	글루코스 저하	지질 증가
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	99 (aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	+	+
FGF21	-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	100 (aa 1 내지 16)	RQRYLYTDD	186	+	-
M5	RHPIPDSSPLLQ--FGGQV	5 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M6	R----DSSPLLQ--FGGQV	6 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	+	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV	7 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	+	-
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDP	8 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDPI	9 (aa 1 내지 19)	RLRHLYTSG	185	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDPI	10 (aa 1 내지 19)	RLRHLYTSG	185	-	+
M11	RPLAFSDAGPLLQ--WGDP	11 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPI	12 (aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	-	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV	13 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	-	-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV	14 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV	15 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	+	+
M16	RPLAFSDAGPHVH--WGDP	16 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M17	RPLAFSDAGPHV--GWGDPI	17 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M18	RPLAFSDAGPH--YGWGDPI	18 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M19	RPLAFSDAGP-V-YGWGDPI	19 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M20	RPLAFSDAGP-VH-YGWGDPI	20 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M21	RPLAFSDAGP-VHY-WGDP	21 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M22	RPLAFSDAGPHVH-GWGDPI	22 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M23	RPLAFSDAGPH-H-GWGDPI	23 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M24	RPLAFSDAGPH-HY-WGDP	24 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M25	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDP	25 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M26	RPLAFSDSSPLVH--WGDP	26 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M27	RPLAFSDSSPHVH--WGDP	27 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M28	RPLAFSDAPHV----WGDP	28 (aa 1 내지 16)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M29	RPLAFSDAGPHVHY-WGDP	29 (aa 1 내지 19)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M30	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	30 (aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG	185	N/D	N/D
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQQV	31 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGIYQV	32 (aa 1 내지 18)	RLRHLYTSG	185	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	33 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FGGAV	34 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV	35 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+/-	+/-
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	36 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+/-	-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGUA	37 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	-	-
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	38 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	39 (aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG	185	+	-
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWQQP	40 (aa 1 내지 16)	RLRHLYTSG	185	-	+

[0479]

[표 4a]

[0480]

(서열번호 99, 100, 5, 9, 8, 12, 10, 13, 15, 14, 43, 6 및 7 참조)

[0481]

	N-말단 도메인	코어	서열번호	글루코스 저하	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1 내지 29)	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RQRYLYTDD	100 (aa 1 내지 25)	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1 내지 26)	+	-	-
M9	R-HPIPDSSPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	9 (aa 1 내지 28)	+	+	+
M8	R-HPIPDSSPLLQ--WGDP	RLRHLYTSG	8 (aa 1 내지 26)	+	+	+
M12	RPLAFSDAGPLLQFGWGDPI	RLRHLYTSG	12 (aa 1 내지 29)	-	+	+
M10	R-HPIPDSSPHVHYGWGDPI	RLRHLYTSG	10 (aa 1 내지 28)	-	+	+
M13	RPLAFSDAGPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	13 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M15	RPLAFSDAGPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	15 (aa 1 내지 27)	-	-	+/-
M14	R-HPIPDSSPHVHYG--GQV	RLRHLYTSG	14 (aa 1 내지 26)	-	-	+/-
M43	RPLAFSDAGPHVHYG-GD-I	RLRHLYTSG	43 (aa 1 내지 27)	+	-	+/-
M6	R----DSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	6 (aa 1 내지 22)	+	-	-
M7	RPLAFSDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	7 (aa 1 내지 27)	-	-	-

[0482]

[0483] [표 4b]

[0484] (서열번호 99, 5 및 31 내지 40 참조)

	N-말단 도메인	코어	서열번호	글루코스 저하	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1 내지 29)	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RORYLYTDD	100 (aa 1 내지 25)	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1 내지 26)	+	-	-
M31	R-HPIPDSSPLLQ--FGAQV	RLRHLYTSG	31 (aa 1 내지 26)	+	-	+
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV	RLRHLYTSG	32 (aa 1 내지 26)	+	-	-
M33	R-HPIPDSSPLLQ--FGPQV	RLRHLYTSG	33 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M34	R-HPIPDSSPLLQ--FGGAV	RLRHLYTSG	34 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M35	R-HPIPDSSPLLQ--FGGEV	RLRHLYTSG	35 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M36	R-HPIPDSSPLLQ--FGGNV	RLRHLYTSG	36 (aa 1 내지 26)	+	-	+/-
M37	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQA	RLRHLYTSG	37 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M38	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQI	RLRHLYTSG	38 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M39	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQT	RLRHLYTSG	39 (aa 1 내지 26)	-	-	+
M40	R-HPIPDSSPLLQFGWGQPV	RLRHLYTSG	40 (aa 1 내지 28)	-	+	+

[0485]

[0486] [표 4c]

[0487] (서열번호 99, 100, 5, 52, 54 내지 68, 4, 69, 70 및 53 참조)

	N-말단 도메인	코어	서열번호	글루코스 저하	지질 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI	RLRHLYTSG	99 (aa 1 내지 29)	+	+	+
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RORYLYTDD	100 (aa 1 내지 25)	+	-	-
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV	RLRHLYTSG	5 (aa 1 내지 26)	+	-	-
M52	R-----DSSPLLQ--WGDP	RLRHLYTSG	52 (aa 1 내지 22)	+	+	-
M54	RPLAFSDAGPLLQ--WGDP	RLRHLYTSG	54 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M55	RPLAFSDAGPH--YGGWDPI	RLRHLYTSG	55 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M56	RPLAFSDAGP-V-YGGWDPI	RLRHLYTSG	56 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M57	RPLAFSDAGP-VT-GWGDPI	RLRHLYTSG	57 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M58	RPLAFSDAGP-VHY-WGDPI	RLRHLYTSG	58 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M59	RPLAFSDAGPH-H-GWGDPI	RLRHLYTSG	59 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M60	RPLAFSDAGPH-HY-WGDPI	RLRHLYTSG	60 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M61	RPLAFSDAGPHV--GWGDPI	RLRHLYTSG	61 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M62	RPLAFSDAGPHV-Y-WGDPI	RLRHLYTSG	62 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M63	RPLAFSDAGPHVH--WGDP	RLRHLYTSG	63 (aa 1 내지 27)	+	+	+
M64	RPLAFSDSSPLVH--WGDP	RLRHLYTSG	64 (aa 1 내지 27)	+	+	+
M65	RPLAFSDSSPHVH--WGDP	RLRHLYTSG	65 (aa 1 내지 27)	-	+	+
M66	RPLAFSDAGPHLQ--WGDP	RLRHLYTSG	66 (aa 1 내지 27)	+	+	+
M67	RPLAFSDAGPHV---WGDP	RLRHLYTSG	67 (aa 1 내지 26)	-	-	+/-
M68	RPLAFSDAGPHVHY-WGDPI	RLRHLYTSG	68 (aa 1 내지 28)	-	+	-
M4	RPLAFSDAGPHVHYAWGDPI	RLRHLYTSG	4 (aa 1 내지 29)	+	+	+
M69	R-----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	69 (aa 1-24)	+	+	-
M70	MR----DSSPLVHYGWDPI	RLRHLYTSG	70 (aa 1 내지 25)	+	+	-
M53	M-----DSSPLLQ--WGDP	RLRHLYTSG	192 (aa 1 내지 22)	+	+	-

[0488]

[0489] 표 5는 또 다른 변이체들의 펩티드 서열을 예시하고 있다.

[0490] [표 5]

[0491] 추가의 변이체(서열번호 41, 42 및 44 내지 46)

[0492] M41:

[0493] RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(서열번호 41)

[0494] M42:

[0495] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLLLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEIRP
DGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(서열번호 42)

[0496] M44:

[0497] RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRQRYLYTDDAQQTAEHLEIREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVVIQLGVKTSRFLCQRPDYGSLHFDPEACSFREL

LLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS(서열번호 44)

[0498]

M45:

[0499]

HPIDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLEIREDTGVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 45)

[0500]

M46:

[0501]

RPLAFSDAGPHVHYGWGDP I RQRVLYTDDAQQTEAHLEIREDTGVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGALYGLHFDPEACSFRELLEDGYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYASPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 46)

[0502]

표 6은 M1, M2 및 M69로 나타낸 3개의 FGF19 변이체들의 펩티드 서열을 예시한 것이다. 데이터는 상기 3개의 변이체들이 *db/db* 마우스에서 글루코스 저하 활성의 바람직한 특성을 가짐을 명백하게 보여준다. 상기 3개의 변이체들은 *db/db* 마우스에서 지질을 증가시키는 것으로 보인다.

[0503]

[표 6]

[0504]

추가된 변이체(서열번호 1, 2 및 69)

[0505]

M1:

[0506]

RPLAFSDASPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVRVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 1 또는 139)

[0507]

M2:

[0508]

RPLAFSDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVRVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 2 또는 140)

[0509]

M69:

[0510]

RDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVHVRVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE EIRPDGYNVYRSEKHRLPVLSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(서열번호 69)

[0511]

실시예 6

[0512]

다음은 FGF19가 식이-유도성 비만 마우스 및 *ob/ob* 마우스에서 체중을 감소시키고, *db/db* 마우스에서 간 중양 생성 활성 및 체중을 감소시키는 것을 보여주는 데이터를 요약한 것이다.

[0513]

마우스에게 AAV 벡터내에 FGF19 또는 FGF21을 주입하였다. 체중은 주입 4주후에 기록하였다.

[0514]

[표 7]

[0515]

FGF19는 식이-유도성 비만 마우스 및 *ob/ob* 마우스에서 체중을 감소시킨다(서열들은 서열번호 99의 aa 1 내지 29 및 서열번호 100의 aa 1 내지 25 각각에 상응한다)

	N-말단 도메인	코어	DIO에서 체중감소	<i>ob/ob</i> 에서 체중감소
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDP I	RLRHLYTSG	+	+
FGF21	HPIDSSPLLQ--FGGQV	RQRVLYTDD	+	+

[0516]

[0517]

[표 8]

[0518]

db/db 마우스에서 FGF19, FGF21 및 선택된 변이체의 체중과 간중양 생성의 상관관계(예를 들면, 서열번호 99, 100, 5, 6, 32, 52 및 69 참조)

	N-말단 도메인 코어	서열번호	간종양 결절	체중
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI RLRHLYTSG	99 (aa 1 내지 29)	+	증가
FGF21	HPIPDSSPLLQ--FGGQV RQRVLYTDD	100 (aa 1 내지 25)	-	감소
M5	R-HPIPDSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG	5 (aa 1 내지 26)	-	증가
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV RLRHLYTSG	6 (aa 1 내지 22)	-	감소
M32	R-HPIPDSSPLLQ--FGDQV RLRHLYTSG	32 (aa 1 내지 26)	-	감소
M52	R-----DSSPLLQ--WGDPI RLRHLYTSG	52 (aa 1 내지 22)	-	감소
M69	R-----DSSPLVHYGWDPI RLRHLYTSG	69 (aa 1-24)	-	증가

[0519]

[0520]

실시예 7

[0521]

다음은 변이체 M5 및 변이체 M69 펩티드가 혈당을 감소시킴을 보여주는 연구이다.

[0522]

마우스(*ob/ob*)에게 M5(0.1 및 1 mg/kg, s.c.) 또는 FGF19(1 mg/kg, s.c.), 또는 변이체 M69(0.1 및 1 mg/kg, s.c.) 또는 FGF19(1 mg/kg, s.c.)를 주입(피하로)하였다. 혈당 수준을 주입하고 2, 4, 7 및 24 시간후에 측정하였다. 변이체 M5 및 변이체 M69의 결과는 야생형 FGF19와 유사한 글루코스 저하 효과를 나타내었다(데이터 나타내지 않음).

[0523]

실시예 8

[0524]

본 실시예는 여러 변이체 폴리펩티드, 및 글루코스 저하, 지질 프로파일 파라미터 및 HCC 생성에 대한 변이체들의 효과를 포함하여 그의 특정한 특성들을 나타낸다.

[0525]

특히, 표 9는 변이체 M5(서열번호 5), M6(서열번호 6) 및 M50(서열번호 50)에 대해 취득된 데이터를 N-말단 Arg(R) 결실을 갖는 상응하는 변이체 폴리펩티드(각각 M144, M145, 및 M146으로 나타냄)에 대해 취득된 데이터와 비교한다. 각 변이체에 대해 다음 특정 서열 도메인만이 열거되어 있다: N-말단 도메인, 코어 및 시트(Sheet)-8/루프-8/시트-9 영역.

[0526] [표 9]

	N-말단 도메인	코어	시트-8/루프8/ 시트-9 영역	글루 코스 저하	체중 감소	HDL 증가	트라이글 리세리드 증가	HCC 생성
FGF19	RPLAFSDAGPHVHYGWGDP (서열번호 99의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 99의 aa 21 내 지 29)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 99의 aa 102 내지 112)	+	-	+	+	+
FGF21	HPIDSSPLLQ--FGGQV (서열번호 100의 aa 1 내지 20)	RQRVLYTDD (서열번호 100의 aa 21 내 지 29)	//ELLEDDGYNVY// (서열번호 100의 aa 97 내지 107)	+	+	-	-	-
M5	R-HPIDSSPLLQ--FGGQV (서열번호 5의 aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG (서열번호 5의 aa 18 내 지 26)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 5의 aa 99-109)	+	-	-	-	-
M6	R-----DSSPLLQ--FGGQV (서열번호 6의 aa 1 내지 14)	RLRHLYTSG (서열번호 6의 aa 15 내 지 23)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 6의 aa 95 내지 105)	+	-	-	-	-
M50	R-HPIDSSPLLQ--FGDQV (서열번호 50의 aa 1 내지 17)	RLRHLYTSG (서열번호 50의 aa 18 내 지 26)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 50의 aa 99 내지 109)	+	+	-	-	-
M144	--HPIDSSPLLQ--FGGQV (서열번호 5의 aa 2 내지 17)	RLRHLYTSG (서열번호 5의 aa 18 내 지 26)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 5의 aa 99 내지 109)	+	-	-	-	-
M145	-----DSSPLLQ--GGQV (서열번호 6의 aa 2 내지 14)	RLRHLYTSG (서열번호 6의 aa 15 내 지 23)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 6의 aa 95 내지 105)	+	-	-	-	-
M146	--HPIDSSPLLQ--FGDQV (서열번호 50의 aa 2 내지 17)	RLRHLYTSG (서열번호 50의 aa 18 내 지 26)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 50의 aa 99 내지 109)	+	+	-	-	-

[0527]

[0528] 표 9의 데이터가 시사하듯이, N-말단 Arg(R)의 결실은 글루코스 저하, 체중 감소, HDL 및 트라이글리세리드 증가, 및 HCC 생성에 별로 영향을 미치지 않았다.

[0529] **실시예 9**

[0530] 본 실시예는 FGF19의 루프 8 영역에 아미노산 치환을 갖는 여러 변이체 펩티드들을 체중, 특정 대사 파라미터 및 HCC 생성에 대한 변이체들의 효과와 함께 나타낸다.

[0531] 표 10의 데이터는 M3, M139, M140, M141 및 M160으로 나타낸 변이체 폴리펩티드와 연관된다. M3에 대한 아미노산 서열은 본원에 다른 곳에서 나타내었고, M139, M140, M141 및 M160에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0532] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRVVAIKGVHSVRVYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EILPDGYNVYRSEKHRLPVLS SAKQRQLYKNGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M139)(서
열번호 193);

[0533] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRVVAIKGVHSVRVYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIREGYNVYRSEKHRLPVLS SAKQRQLYKNGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M140)(서
열번호 194);

[0534] RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EILCDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M141)(서열번호 195); 및

[0535] RPLAFSDAGPHVHYGWDPIRQRHLYTSGPHGLSSCFRLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVLRTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK(M160)(서열번호 196).

[0536] 상기 언급한 변이체들 각각에 대해 다음의 서열 도메인들만이 표 10에 열거되어 있다: N-말단 도메인, 코어 및 시트-8/루프-8/시트-9 영역. 루프 8 영역을 구성하는 특정 아미노산 잔기들은 보편적으로 문헌에서 용인되지 않는 반면, FGF19 잔기 127 내지 129는 본원에서 루프-8 영역을 구성하는 것으로 정의된다.

[0537] [표 10]

	N-말단도메인	코어		글루코스 저하	체중 감소	HDL 증가	트라이글리세리드 증가	HCC 생성
FGF 19	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 99의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 99의 aa 21 내지 29)	//EEIRPDGYNVY// (서열번호 99의 aa 102 내지 112)	+	-	+	+	+
FGF 21	HPIPDSSPLLQ-FGGQV (서열번호 100의 aa 1 내지 20)	RQRLYTDD (서열번호 100의 aa 21 내지 29)	//ELLEDDGYNVY// (서열번호 100의 aa 97 내지 107)	+	+	-	-	-
M3	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 3의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 3의 aa 21 내지 29)	//EEILEDGYNVY// (서열번호 3의 aa 102 내지 112)	+	+	+	+	+/-
M139	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 193의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 193의 aa 21 내지 29)	//EEILPDGYNVY// (서열번호 193의 aa 102 내지 112)	+	-	+	+	+
M140	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 194의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 194의 aa 21 내지 29)	//EEIREDGYNVY// (서열번호 194의 aa 102 내지 112)	+	+	+	+	+/-
M141	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 195의 aa 1 내지 20)	RLRHLYTSG (서열번호 195의 aa 21 내지 29)	//EEILCDGYNVY// (서열번호 195의 aa 102 내지 112)	+	-	+	+	+
M160	RPLAFSDAGPHVHYGWDPI (서열번호 196의 aa 1 내지 20)	RQRHLYTSG (서열번호 196의 aa 21 내지 29)	//EEILEDGYNVY// (서열번호 196의 aa 102 내지 112)	+	+	+	+	-

[0538]

[0539] 표 10에 관하여, P128E 치환은 HCC 생성을 상당히 방지하는데 필수적인 것으로 보이지만, 자체만으로 HCC 생성을 방지하기에는 불충분하다. 특히, HCC 생성 방지의 개선은 M140에서의 P128E 치환에서 관찰되었다. 반대로, R127L 치환 자체만으로는 HCC 생성을 방지하지 못하였다(M139 참조). M3과 비교에서 나타나듯이, R127L 및 P128E 치환의 조합은 HCC 생성을 감소시키지만 HCC 생성을 배제하지는 못하였다. 그러나, 놀랍게도, FGF19 코어 영역에서 Leu(L) 대신 Gln(Q)의 치환과 함께 R127L 및 P128E 치환의 조합은 HCC 생성을 상당히 방지하였다(M160 참조).

[0540] 상기 데이터는 FGF19 루프 8 영역이 HCC 생성에 관여함을 시사한다. 루프 8 영역 밖의 아미노산 잔기(예를 들면, 코어 영역에서의 치환)는 HCC 생성의 방지를 개선시킬 수 있다.

- [0541] **M1(서열번호 1)**
- [0542] RPLAFSDASPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0543] **M2(서열번호 2)**
- [0544] RPLAFSDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0545] **M3(서열번호 3)**
- [0546] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EILEDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0547] **M5(서열번호 5)**
- [0548] RHPIDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIR
PDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0549] **M5-R(서열번호 160)**
- [0550] HPIPDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRP
DGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0551] **M48(서열번호 48)**
- [0552] RDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGY
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0553] **M49(서열번호 49)**
- [0554] RPLAFSDSSPLLQFGGQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEI
RPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0555] **M50(서열번호 50)**
- [0556] RHPIDSSPLLQFGDQVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIL
EDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0557] **M51(서열번호 51)**
- [0558] RHPIDSSPLLQFGGNVRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIR
PDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0559] **M52(서열번호 52)**
- [0560] RDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGY
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0561] **M53(서열번호 192)**
- [0562] MDSSPLLQWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRPDGY
NVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0563] **M69(서열번호 69)**
- [0564] RDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRPD
GYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0565] **M70(서열번호 70)**
- [0566] MRDSSPLVHYGWGDP IRLRHLYTSGPHGLSSCFLRIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALRTVAIKGVH SVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEEEIRP
DGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK

- [0567] **M71(서열번호 71)**
- [0568] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLE IREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLED
GYNVYQSEAHSLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
- [0569] **M72(서열번호 72)**
- [0570] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLE IREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLED
GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPSQGRSPSYAS
- [0571] **M73(서열번호 73)**
- [0572] HPIPDSSPLLQFGGQVRQRYLYTDDAQQTEAHLE IREDGTVGGAADQSPESLLQLKALKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDYGALYGLHFDPEACSFRELLED
GYNVYQSEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPAPRFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVVQDELQGVGGEGCHMHPENCKTLLTDIDRTHTEKP
VWDGITGE
- [0573] **M75(서열번호 75)**
- [0574] RVHYGWGDP IRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEIIRPDGYNVY
RSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0575] **M76(서열번호 76)**
- [0576] RGDPIRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEEIIRPDGYNVYRSEKH
RLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0577] **FGF19(서열번호 99)**
- [0578] RPLAFSDAGPHVHYGWGDP IRLRHLTYTSGPHGLSSCFRLIRADGVVDCARGQSAHSLEIKAVALTVAIKGVHVSRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDCAFEE
EIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLRGHLESDFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK
- [0579] **실시예 10**
- [0580] 본 실시예는 인간 환자에서 M70의 투여가 담즙산 합성의 마커인 7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4)의 억제를 야기함을 보여준다.
- [0581] **연구 대상:** 18 내지 65세 연령 범위의 정상 체중(체질량 지수, BMI 20 내지 35)을 갖는 건강한 성인들이 연구에 등록되었다. 연구 프로토콜은 호주의 임상 연구 윤리 위원회(Human Research Ethics Committee)에 의해 승인되었으며, 서면 동의를 각 대상들로부터 받았다. 연구에 포함되기 위해, 각 대상은 병력, 신체검사, 12 유도 ECG, 임상 검사 결과 및 스크리닝시 바이탈 사인으로부터 임상적으로 유의적 결과가 없는 것으로 결정된 양호한 건강상태이어야 했다. 임의의 유의적 대사, 알레르기, 피부과, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, GI, 신경 또는 정신 질환의 병력 또는 임상 징후를 갖는 대상은 등록에서 제외되었다.
- [0582] **연구 설계:** 본 연구는 무작위 이중-맹검 위약-대조군 설계였다. 대상의 사전선별을 등록 7 내지 30 일전에 수행하였으며, 치료 전에 기준선 평가를 수행하였다. 각각의 대상에게 7 일 동안 매일 단일 볼루스 용량으로 3 mg/일의 용량으로 M70을 피하 주사하였다. 혈액 샘플을 유지 카테터를 통해 헤파린화 튜브에 수거하였다. 제 1 일 및 제 7 일에 M70 또는 위약 투여 후 4.5 시간 또는 24 시간에 채취한 혈액 샘플을 분석하였다. 7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4)의 혈청 수준을, CYP7A1 효소 활성(담즙산 합성)을 모니터링하기 위해 사용하였다. 이들은 샘플 추출에 이어 이전에 기술된 바와 같이 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 후에 개개 혈청 샘플들로부터 분석하였다[Galman *et al.* (2003) *J Lipid Res.* 2003;44(4):859-66].
- [0583] **결과:** 도 6에 제공된 테이더는 제 1 일 및 제 7 일에 투여 후 4.5 시간 및 24 시간 둘 다에서, C4의 혈청 수준이 위약을 투여받은 환자에 비해, 환자에서 상당히 억제되었음을 보여준다.
- [0584] **실시예 11**
- [0585] 본 실시예는 래트 근아세포 세포주에서 FGF19, M3 및 M70에 의한 마우스 FGFR4- β -클로토 신호전달의 활성화를 보여준다.
- [0586] **방법:** ELK 루시퍼라제 분석을 마우스 FGFR4, β -클로토로 일시 형질감염된 L6 세포에서 수행하고, 5x UAS 루시퍼라제 및 GAL4-DNA-결합 도메인(DBD)을 함유하는 수용체 구조물을 ELK1에 융합시켰다. 상기 시스템에서, 루시퍼라제 활성은 내인성 포스포릴화 세포의 신호-조절된 키나제(ERK)에 의해 조절된다. 세포를 루시퍼라제 활성

측정을 위해 용해되기 전 6 시간 동안 리간드와 함께 배양하였다.

[0587] 세포-기반 수용체 활성화 분석법을 이용하여 β -클로토의 존재하에 리간드-의존성 신호전달을 매개하는 마우스 FGFR4의 능력을 평가하였다. 이를 위해, 상기 단백질의 내인성 발현이 결여된 래트 L6 근아세포 세포주를, 마우스로부터의 FGFR4 및 β -클로토를 암호화하는 DNA, 및 Elk1-의존성 키메라 전사 인자-기반 수용체 시스템을 함유하는 플라스미드로 형질감염시켰다.

[0588] 형질감염 후에, 리간드-의존성 루시퍼라제 발현의 농도 반응을 루시페린 기질의 존재하에 전세포 용해물 중에서 분석하였다.

[0589] **결과:** L6 세포에서 FGFR4 및 β -클로토의 공-발현은 M3, M70 및 FGF19 둘 다에 의한 세포내 신호전달 경로의 활성화를 강화시키는 것으로 밝혀졌다(EC_{50} = 각각 20, 38 및 53 pM)(표 11 및 도 7 참조).

[0590] [표 11]

[0591] L6 세포에서 마우스 FGFR4/ β -클로토 복합체의 공-발현은 FGF19, M3 및 M70에 의한 세포내 신호전달 경로의 활성화를 강화시킨다.

리간드	FGFR4/ β 클로토	
	EC_{50} (pM)	E_{max} (강화 배수)
FGF19	52.5 ± 0.01	1.82 ± 0.09
M3	19.8 ± 0.04	1.68 ± 0.04
M70	38.3 ± 0.12	1.85 ± 0.14

EC_{50} = 반-최대 유효농도; E_{max} = 최대 효능. 데이터는 평균 \pm SD로 나타낸다.

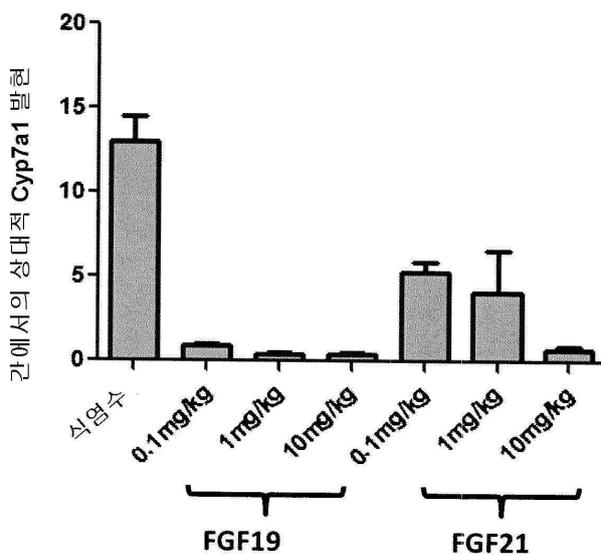
[0592] [0593] 상기 데이터는 FGFR4- β -클로토 공-수용체와 유사 리간드 사이의 3원 복합체의 형성이 세포내 신호전달의 강력한 활성화에 중요함을 시사한다.

[0594] **서열목록**

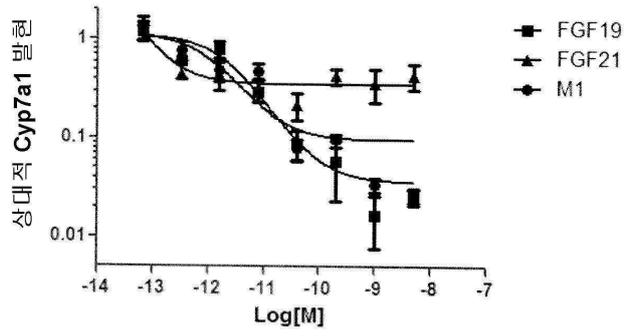
[0595] 본 명세서는 서열목록의 컴퓨터 판독가능 형태(CRF) 사본과 함께 출원된다. 2013년 12월 26일에 제작되었고 241,577 바이트 크기인, 13370-007_SEQLIST.txt 제목의 CRF는 서열목록의 서류 사본과 동일하며, 본원에 전체로 참고로 인용된다.

도면

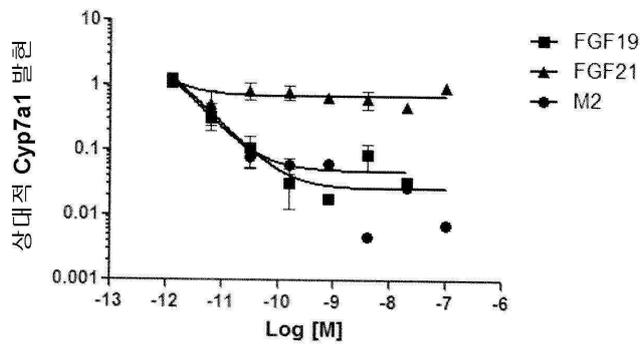
도면1



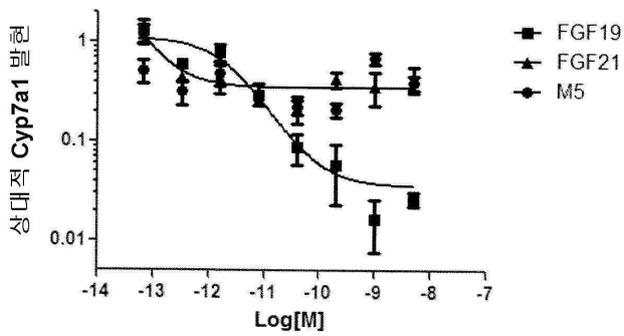
도면2a



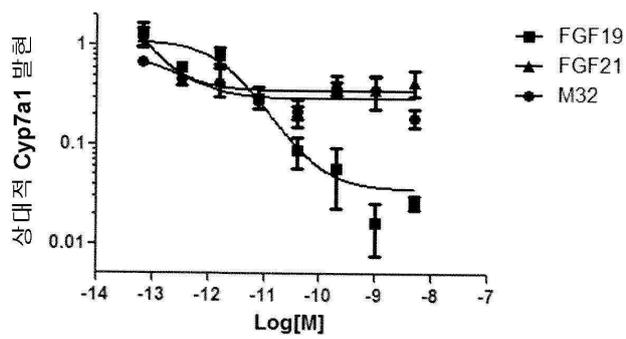
도면2b



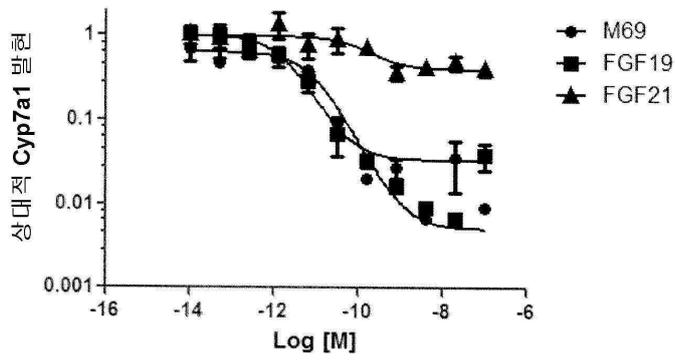
도면2c



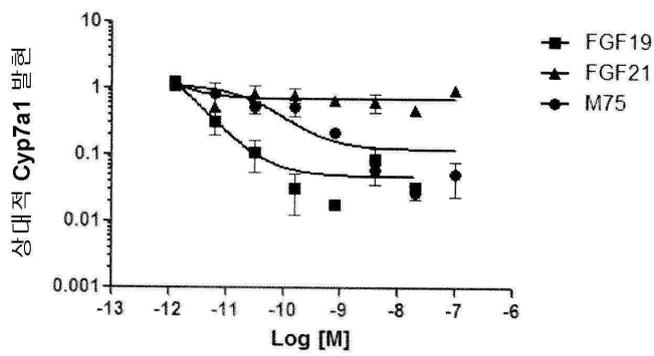
도면2d



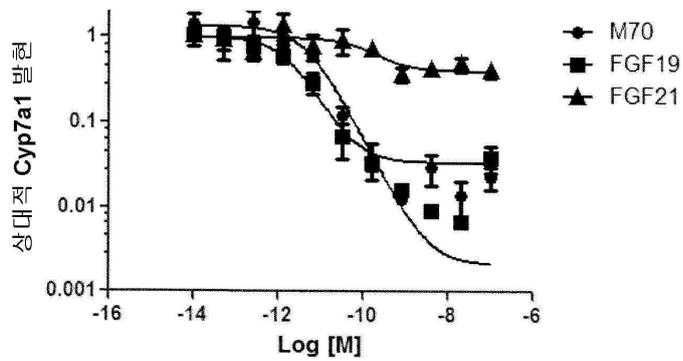
도면3a



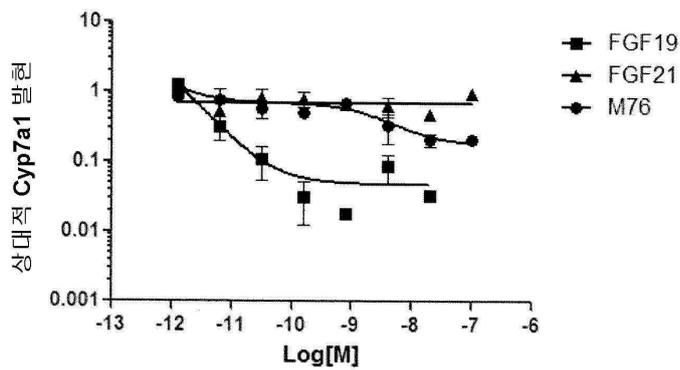
도면3b



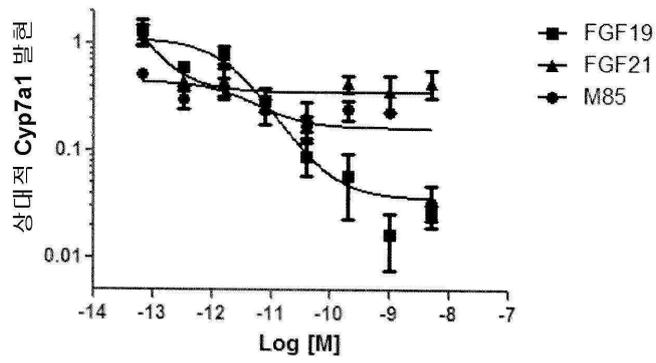
도면3c



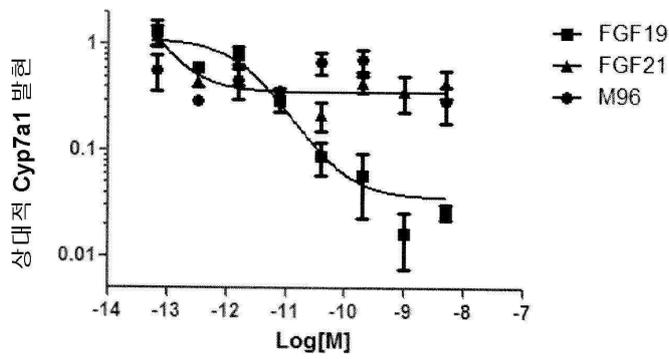
도면3d



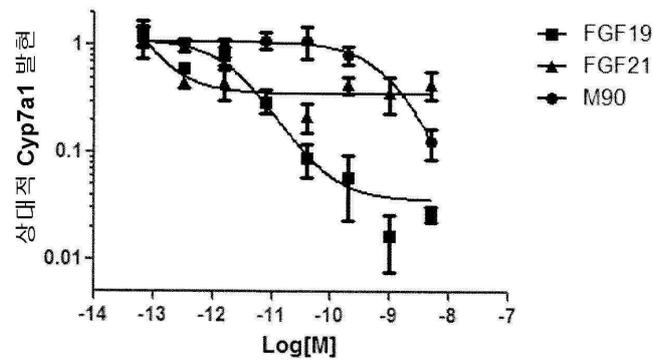
도면4a



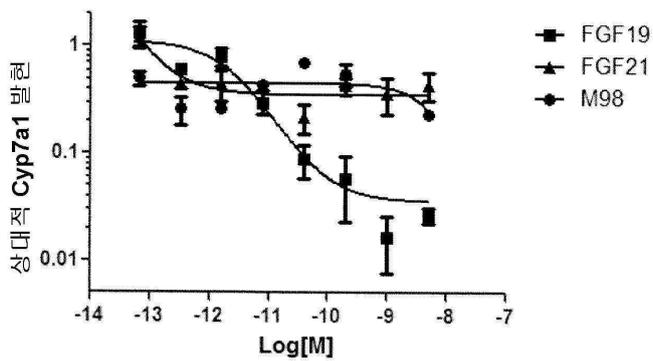
도면4b



도면4c



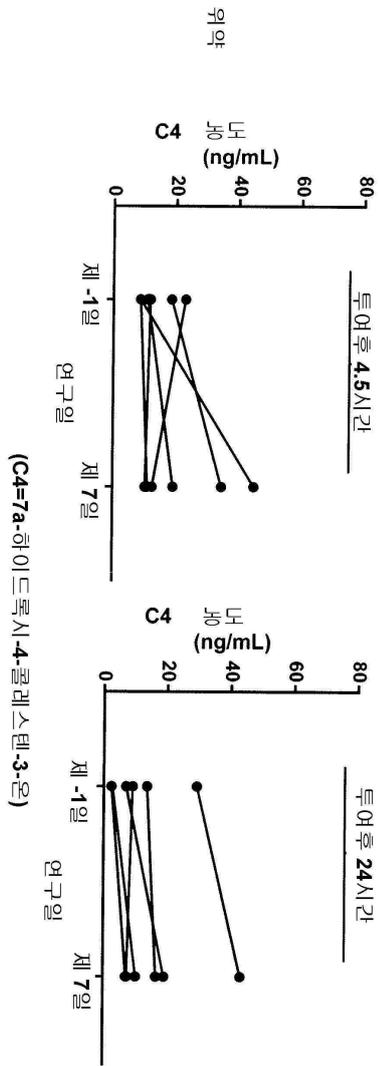
도면4d



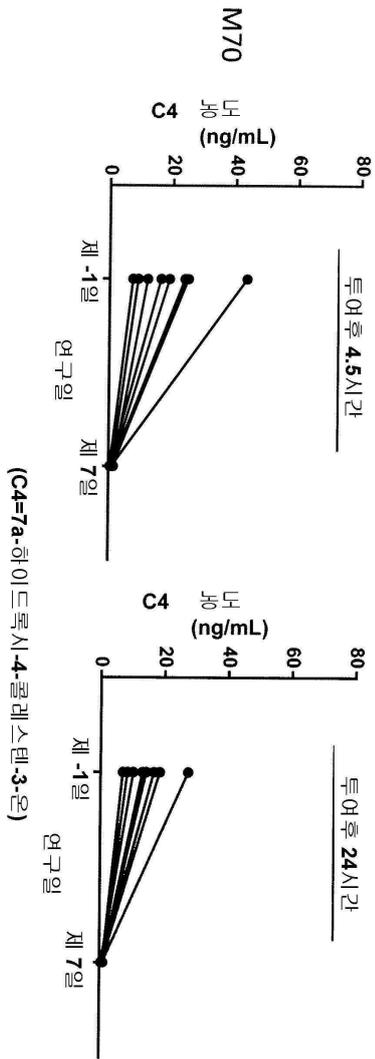
도면5

변이체	Cyp7a1 IC ₅₀ (pM)	상대적 Cyp7a1 발현	HCC 점수
식염수 처리군	n/a	100%	0.00
FGF19	2.3	4%	1.00
FGF21	n/a	35%	0.00
M1	1.1	10%	0.04
M2	0.9	2%	0.06
M5	n/a	100%	0.00
M32	n/a	100%	0.00
M69	8.6	0.5%	0.00
M70	4.8	0.2%	0.00
M75	34	12%	0.00
M76	n/a	17%	0.00
M85	3.6	16%	0.00
M90	859	100%	1.00
M96	n/a	100%	1.00
M98	n/a	100%	1.00

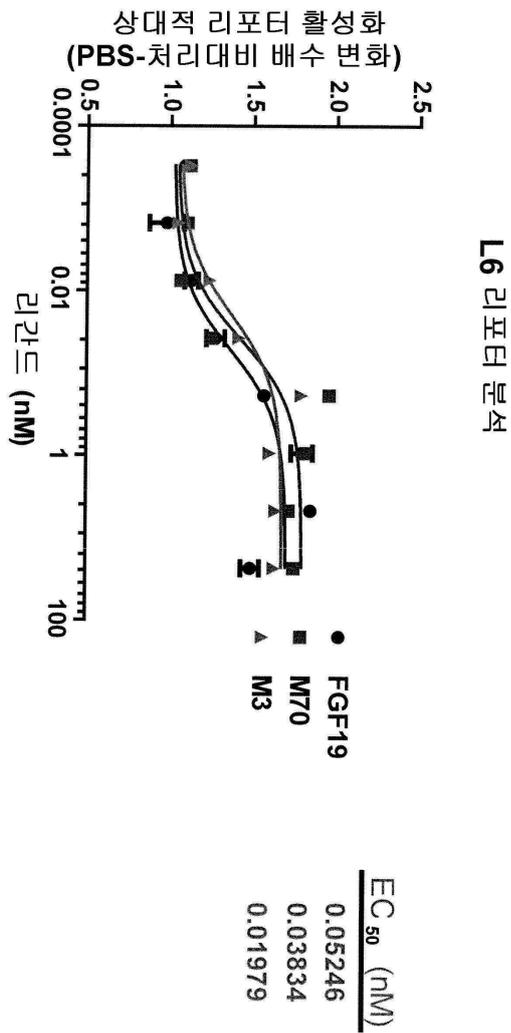
도면6a



도면6b



도면7



서열목록

<110> NGM Biopharmaceuticals, Inc.

<120> Methods for Modulating Bile Acid Homeostasis and
Treatment of Bile Acid Disorders and Diseases

<130> 13370-007-228

<140> PCT/US2013/077782

<141> 2013-12-26

<150> US 61/746,499

<151> 2012-12-27

<150> US 61/779,604

<151> 2013-03-13

<150> US 61/887,129

<151> 2013-10-04

<160> 196

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

 180 185 190

Glu Lys

<210> 2

<211> 194

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

 180 185 190

Glu Lys

<210> 3

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

 180 185 190

Glu Lys

<210> 4

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Ala Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

 100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

 180 185 190

Glu Lys

<210> 5
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95
 Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110
 Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140
 Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 6
 <211> 187
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg

1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg

 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His

 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys

 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met

65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu

 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu

 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg

 115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro

 130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185

<210> 7

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly

1 5 10 15
 Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 8

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro
 1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

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

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

145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 9
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9

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

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
 50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met
 65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
 85 90 95

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

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
 130 135 140

Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
 145 150 155 160

Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
 165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190

Lys

<210> 10

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly

1 5 10 15

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
 20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
 35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu

50 55 60
 Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met

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

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

<210> 11

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

50 55 60

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

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

<210> 12
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

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

50 55 60

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

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 14
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110
 Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140
 Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 15
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Gly
 1 5 10 15
 Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

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

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

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

 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 16
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110
 Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 17

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 18
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp

 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

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

 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 19
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val Tyr Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

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

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

<210> 20

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Gly Trp Gly Asp

1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185 190

<210> 21

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Tyr Trp Gly Asp

1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185 190

<210> 22

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Gly Trp Gly

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

<210> 23

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 24

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 25
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Tyr Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 28

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Trp Gly Asp Pro
 1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 29

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Trp Gly

1 5 10 15

Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu

20 25 30

Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala

35 40 45

Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu

50 55 60

Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met

65 70 75 80

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp

85 90 95

Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg

100 105 110

Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg

115 120 125

Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
 130 135 140
 Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
 145 150 155 160
 Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
 165 170 175

Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190

Lys

<210> 30

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Ala Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30
 Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

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

100 105 110
 Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115 120 125
 Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

130 135 140
 Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys

<210> 31

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110
 Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 32

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 33
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Pro Gln
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190
 <210> 34
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala

1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

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

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

<210> 35
 <211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

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

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

<210> 36

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn

1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala

 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu

 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185 190

<210> 37

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln

1 5 10 15

Ala Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 38

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15

Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95
 Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110
 Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140
 Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 39
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

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

 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 40
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 40
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu
 20 25 30
 Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala
 35 40 45
 Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu
 50 55 60
 Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met

65 70 75 80
 Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp

 85 90 95
 Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg

 100 105 110
 Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg

 115 120 125
 Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro

 130 135 140
 Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu

145 150 155 160
 Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro

 165 170 175
 Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu

 180 185 190
 Lys

<210> 41

<211> 182

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

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

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

Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser
 145 150 155 160
 Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr
 165 170 175
 Ala Ser

<210> 43

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Gly
 1 5 10 15
 Asp Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

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

85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 44
 <211> 185
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 44
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
 20 25 30
 Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
 35 40 45
 Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
 50 55 60
 Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln
 65 70 75 80
 Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala
 85 90 95
 Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln
 100 105 110
 Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro
 115 120 125
 His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro

145 150 155 160
 Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
 165 170 175
 Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190
 Lys

<210> 46
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 46

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln
 20 25 30
 Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala
 35 40 45
 Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro
 50 55 60
 Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln

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

130 135 140
 Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln
 145 150 155 160

Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser
 165 170 175
 Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala Ser Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
 180 185 190
 Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
 195 200 205
 Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
 210 215 220
 Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 225 230
 <210> 47
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 47
 His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
 20 25 30
 Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
 35 40 45
 Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
 50 55 60
 Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
 65 70 75 80
 Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
 85 90 95
 Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
 100 105 110
 His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
 115 120 125
 Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro

130 135 140
 Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp

145 150 155 160
 Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu

165 170 175
 Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 48

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg
 1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
 65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
 115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
 130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser

145 150 155 160
 Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
 165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185

<210> 49

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 50

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln

1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala

85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu

100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 51

<211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

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

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

<210> 52
 <211> 187
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg

1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg

 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His

 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys

 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met

65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu

 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu

 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg

 115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro

 130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser

145 150 155 160

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

 165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185

<210> 53

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg

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

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

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

180 185
 <210> 54
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 54

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 55
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 55

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Tyr Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110
 Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 56
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val Tyr Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95

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

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 57

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

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

 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 58
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Val His Tyr Trp Gly Asp
 1 5 10 15

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

 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 59
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Gly Trp Gly Asp

 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

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

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 60

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His His Tyr Trp Gly Asp

1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 61

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110
 Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 62

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Tyr Trp Gly Asp

1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Trp Gly Asp

1 5 10 15

Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

 20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

 35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

 50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

 85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

 100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

 115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met

 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu

145 150 155 160

Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

 165 170 175

Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

 180 185 190

<210> 65

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro His Val His Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110
 Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 66
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Leu Gln Trp Gly Asp
 1 5 10 15

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

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

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 67
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 67

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val Trp Gly Asp Pro
 1 5 10 15
 Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

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

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

180 185
 <210> 70
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 Met Arg Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
 20 25 30
 Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
 35 40 45

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
 50 55 60
 Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
 65 70 75 80

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
 85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
 100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
 115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
 130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
 145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
 165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 71

<211> 181

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
 20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
 35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
 50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
 65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
 85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His

100 105 110

Ser Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro

115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro

130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val

145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser

165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser

180

<210> 72

<211> 181

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val

1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His

20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg

85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His

100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
 115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
 130 135 140

Ala Pro Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
 165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser
 180

<210> 73
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
 20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
 35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
 50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
 65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
 85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
 100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
 115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro

130 135 140
 Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Val Gln Asp Glu Leu Gln Gly

 165 170 175
 Val Gly Gly Glu Gly Cys His Met His Pro Glu Asn Cys Lys Thr Leu
 180 185 190
 Leu Thr Asp Ile Asp Arg Thr His Thr Glu Lys Pro Val Trp Asp Gly
 195 200 205
 Ile Thr Gly Glu
 210
 <210> 74
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74
 Arg Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg
 1 5 10 15

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

 Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu
 85 90 95
 Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His
 100 105 110
 Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys
 115 120 125

Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met
 130 135 140

Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met
 145 150 155 160
 Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val
 165 170 175
 Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185

<210> 75

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Arg Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
 1 5 10 15

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
 20 25 30

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
 35 40 45

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
 50 55 60

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
 65 70 75 80

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
 85 90 95

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
 100 105 110

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
 115 120 125

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
 130 135 140

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
 145 150 155 160

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
 165 170 175

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180

<210> 76

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Arg Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His
 1 5 10 15

Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp
 20 25 30

Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val
 35 40 45

Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu
 50 55 60

Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu
 65 70 75 80

Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val
 85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys
 100 105 110

Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe
 115 120 125

Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly
 130 135 140

His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met
 145 150 155 160

Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Arg Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu

1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu

 20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala

 35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile

 50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys

65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu

 85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg

 100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn

 115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val

 130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185

<210> 79

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Arg Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg
 1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
 65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg
 115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro
 130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser
 145 150 155 160

Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly
 165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185

<210> 80

<211> 186

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Arg Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His
 1 5 10 15

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu

130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

180 185 190

Glu Lys

<210> 89

<211> 194

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

115 120 125

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

Glu Lys

<210> 90

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

130 135 140
 Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

180 185 190
 Glu Lys

<210> 91
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 91

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

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

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
 115 120 125
 Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190

Glu Lys

<210> 92

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

 180 185 190
 Glu Lys

<210> 93

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

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

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala His Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys

 <210> 94
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 94
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

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

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

145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys

<210> 95

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

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

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln
 115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser Ala Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys

<210> 96
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 96

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30
 Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45
 Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60
 Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys

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

130 135 140
 Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190

Glu Lys

<210> 98

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95

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

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Ala Gln

115 120 125

Ala Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ala Ala Phe Leu
 130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

180 185 190

Glu Lys

<210> 99

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys

<210> 100
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 1 5 10 15
 Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His
 20 25 30
 Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser
 35 40 45
 Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln
 50 55 60
 Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly
 65 70 75 80
 Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg
 85 90 95
 Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His
 100 105 110
 Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro
 115 120 125
 Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro
 130 135 140
 Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser
 165 170 175
 Pro Ser Tyr Ala Ser

180

<210> 101

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Val His Tyr Gly

1

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly

1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln

1 5

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val

1 5 10

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Arg His Pro Ile Pro

1 5

<210> 107

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

His Pro Ile Pro

1

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Pro Leu Ala Phe

1 5

<210> 109

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Pro Leu Ala Phe

1

<210> 110

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Met Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Ser Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 114

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Ser Ser Pro Leu

1

<210> 115

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Arg Asp Ser Ser

1

<210> 116

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Met Asp Ser Ser

1

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Arg Asp Ser Ser

1 5

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Asp Ala Ser Pro His

1 5

<210> 123

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Arg Asp Ser Ser

1

<210> 124

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Met Asp Ser Ser

1

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 125

Met Arg Asp Ser Ser

1 5

<210> 126

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Ser Asp Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 129

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 130

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 131

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 132

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 133

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 134

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Linker sequence

<400> 135

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 136

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Forward primer

<400> 136

ccgactagtc accatgcgga gcgggtgtgt gg

32

<210> 137

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Reverse primer

<400> 137

ataagaatgc ggccgcttac ttctcaaagc tgggactcct c

41

<210> 138

<211> 186

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 138
 Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg His
 1 5 10 15
 Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile
 20 25 30
 Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser
 35 40 45
 Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly
 50 55 60
 Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln
 65 70 75 80
 Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile
 85 90 95
 Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro
 100 105 110
 Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly
 115 120 125
 Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu
 130 135 140
 Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser
 145 150 155 160
 Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu
 165 170 175
 Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185

<210> 139
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 139
 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp

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

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

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

 180 185 190
 Glu Lys

<210> 140

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp
 1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly
 20 25 30
 Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45
 Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60
 Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80
 Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu
 85 90 95
 Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 100 105 110
 Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
 115 120 125
 Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu
 130 135 140
 Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His
 145 150 155 160
 Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp
 165 170 175
 Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe
 180 185 190
 Glu Lys
 <210> 141
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 141
 Asp Ser Ser Pro Leu Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu
 1 5 10 15
 Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu

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

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

165 170 175
 Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190
 Lys

- <210> 143
- <211> 191
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 143

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro
 1 5 10 15
 Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

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

 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

 <210> 144
 <211> 194
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 144

 Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp
 1 5 10 15
 Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

 20 25 30
 Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys
 35 40 45
 Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala
 50 55 60
 Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys

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

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

<210> 147
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 147
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 148

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg
 1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
 20 25 30

Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
 35 40 45

Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met
 65 70 75 80

Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu
 85 90 95

Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu
 100 105 110

Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg

115 120 125

Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro

130 135 140

Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185

<210> 149

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly

1 5 10 15

Gln Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser

20 25 30

Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg

35 40 45

Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg

50 55 60

Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

65 70 75 80

Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys

85 90 95

Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser

100 105 110

Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln

115 120 125

Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 150
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 150
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Ala Gln
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80
 Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95
 Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110
 Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140
 Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 151
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 151
 Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Asp Gln
 1 5 10 15
 Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

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

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

<210> 153

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Ala

1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala

85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu

100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 154

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Glu
 1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr
 50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu
 130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser
 145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly
 165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 155

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Asn

1 5 10 15

Val Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser

20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

50 55 60

Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala

65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala

85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu

100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

130 135 140

Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160

Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

165 170 175

Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 156

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln

1 5 10 15

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

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

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

<210> 157
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 157

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15
 Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30
 Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly

35 40 45
 Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

50 55 60
 Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala
 85 90 95

Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu
 100 105 110

Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu

115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu

130 135 140
 Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser

145 150 155 160
 Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly

165 170 175
 Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 158

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Arg His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser
 20 25 30

Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly
 35 40 45

Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr

Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp
 85 90 95
 Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
 100 105 110
 Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 115 120 125
 Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro
 130 135 140
 Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu
 145 150 155 160
 Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro
 165 170 175
 Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu
 180 185 190
 Lys
 <210> 160
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 160
 His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
 20 25 30
 Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
 35 40 45
 Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
 50 55 60
 Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
 65 70 75 80
 Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe

85 90 95

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
 100 105 110

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
 115 120 125

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
 130 135 140

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
 145 150 155 160

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
 165 170 175

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 161
 <211> 186
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 161

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Leu Arg His
 1 5 10 15

Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile
 20 25 30

Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser
 35 40 45

Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly
 50 55 60

Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln
 65 70 75 80

Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile
 85 90 95

Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
 130 135 140
 Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
 145 150 155 160
 Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
 165 170 175
 Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 163
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Trp Gly Asp
 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly
 65 70 75 80
 Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
 85 90 95
 Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser
 100 105 110
 Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln
 115 120 125
 Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met
 130 135 140

Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe
 165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190
 <210> 164
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp

 1 5 10 15
 Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser
 20 25 30
 Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg
 35 40 45
 Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg
 50 55 60
 Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly

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

 130 135 140
 Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu
 145 150 155 160
 Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe

165 170 175
 Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180 185 190

<210> 165
 <211> 190
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro His Val His Tyr Gly Gly Gln Val
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
 20 25 30
 Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
 35 40 45
 Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
 50 55 60

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

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
 130 135 140
 Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
 145 150 155 160
 Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
 165 170 175
 Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys

180 185 190

<210> 166

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu
 1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu
 20 25 30

Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala
 35 40 45

His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile
 50 55 60

Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys
 65 70 75 80

Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu
 85 90 95

Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg
 100 105 110

Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn
 115 120 125

Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val
 130 135 140

Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe
 145 150 155 160

Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr
 165 170 175

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

180 185

<210> 167

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

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

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

 Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 180

<210> 168

<211> 174

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys
 1 5 10 15

Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln
 20 25 30

Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
 35 40 45

Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp
 50 55 60

Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe
 65 70 75 80

Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys
 85 90 95

His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr
 100 105 110

Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro
 115 120 125

Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp
 130 135 140

Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu
 145 150 155 160

Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
 165 170

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 169

Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly
 1 5 10

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 170

Trp Gly Asp Pro Ile

1 5

<210> 171

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 171

Trp Gly Pro Ile

1

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 172

Trp Gly Asp Pro Val

1 5

<210> 173

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 173

Trp Gly Asp Ile

1

<210> 174

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 174

Gly Asp Pro Ile

1

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 175

Trp Gly Gln Pro Ile

1 5

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 176

Trp Gly Ala Pro Ile

1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 177

Ala Gly Asp Pro Ile

1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 178

Trp Ala Asp Pro Ile

1 5

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 179

Trp Gly Asp Ala Ile

1 5

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 180

Trp Gly Asp Pro Ala

1 5

<210> 181

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 181

Trp Asp Pro Ile

1

<210> 182

<211> 4

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 182

Trp Gly Asp Ile

1

<210> 183

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 183

Trp Gly Asp Pro

1

<210> 184

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 184

Phe Gly Asp Pro Ile

1

5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 185

Arg Leu Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> core sequence

<400> 186

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp

1 5

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 187

Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile

1 5 10

<210> 188

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FGF19 C-terminal sequence

<400> 188

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

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

 115 120 125
 Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp
 130 135 140
 Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser
 145 150 155 160
 Pro Ser Phe Glu Lys
 165

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 189

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 190

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Sheet-8/Loop-8/Sheet-9 region of FGF19
 <400> 190

Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Sheet-8/Loop-8/Sheet-9 region of FGF21
 <400> 191

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr
 1 5 10

<210> 192

<211> 187

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> M53 sequence

<400> 192

Met Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg
 1 5 10 15
 His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg
 20 25 30
 Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His
 35 40 45
 Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys
 50 55 60

Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met

Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys
 65 70 75 80

Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu

85 90 95

Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Leu Cys Asp Gly Tyr Asn Val Tyr

100 105 110

Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln

115 120 125

Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe Leu

130 135 140

Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg Gly His

145 150 155 160

Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp Ser Met Asp

165 170 175

Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg Ser Pro Ser Phe

180 185 190

Glu Lys

<210> 196

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> M160 sequence

<400> 196

Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ile Arg Gln Arg His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly

20 25 30

Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys

35 40 45

Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala

