Orgagizacion y
Digitalización CSA Ltda
CSA836152

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-92102

**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN**

**TITULO:** MÉTODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN DE KLOTHO-FGF

**SOLICITANTE:** NOVARTIS AG

**DIRECCIÓN:** Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

**APODERADO:** CARLOS R. OLARTE

**BOGOTÁ:** 28 de Julio de 2010

**P2010/000110**

28-08-2010

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092102- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 17:22:03 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTLIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 573

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD**
**PATENTE PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL** **P2010/000110**

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

| | | |
|---|---|---|
| (2) **SOLICITANTE (71)** | **Nombre:** NOVARTIS AG<br>**Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel<br>**Nacionalidad o Domicilio:** Suiza<br>**Lugar de Constitución:** Suiza<br>**Teléfono:** _____ **Fax:** _____<br>**E-mail:** _____ | **IDENTIFICACIÓN**<br>**C.C.** [ ] **NIT** [ ]<br>**C.E.** [ ] **Otro** [ ]<br>**Cual** _____<br>**Número** _____ |
| **REPRESENTANTE O APODERADO** | **Nombre:** CARLOS R. OLARTE<br>**Dirección:** Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.<br>**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799<br>**E-mail:** office@olarteraisbeck.com | **IDENTIFICACIÓN**<br>**C.C.** [X] **NIT** [ ]<br>**C.E.** [ ] **Otro** [ ]<br>**Cual** _____<br>**Número** 79782747Bta<br>**TP** 74.295 |
| **INVENTOR (ES) (72)** | **Nombre:** 1) David GLASS; 2) Shou-Ih HU<br>**Dirección:** 1) 341 Furnace Dock Road, #30, Courtlandt Manor, New York 10567 E.U.A.; 2) 171 The Fellsway, NEW providences, New Jersey 07974 EU.A.<br>**Nacionalidad o Domicilio:** 1)Estadounidenses | |

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/050850 Fecha Enero26, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/095372 Fecha Agosto 6, 2009

(6) **Título (54)** **MÉTODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN DE KLOTHO-FGF**

**Clasificación Internacional (51)** C07K 14/50, C12N 15/62, A61K 38/18

**Prioridad** **SI** [X] **NO** [ ]

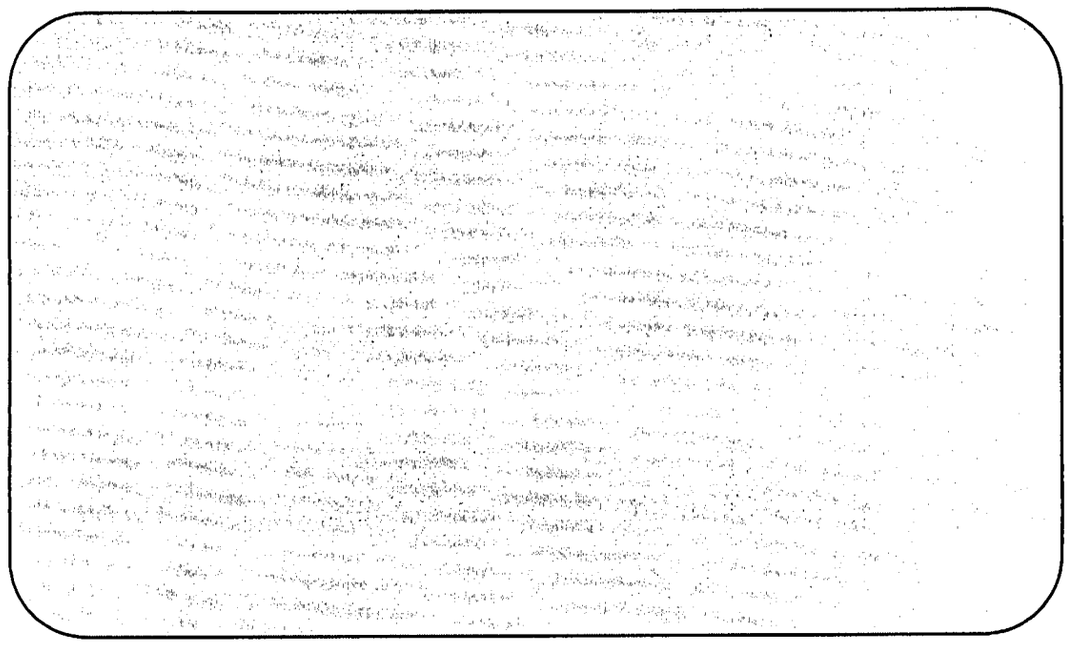
| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| US | Enero 28, 2008 | 61/063,015 |
| | | |
| | | |
| | | |

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** Julio 28 de 2010

## (10) ANEXOS

| | |
|---|---|
| X | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. |
| X | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. |
| X | Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 08-102.822 |
| | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. |
| | Declaraciones. |
| X | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). |
| X | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Secuencias. |
| | Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). |
| | Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA. |
| | De ser el caso, copia del contrato de acceso. |
| | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. |
| | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. |
| | Arte final 12 x 12. |
| | De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. |
| | De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. |
| X | Otros. Búsqueda Internacional |

## (11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



( ) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 61,316
FECHA : JULIO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092102- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 17:22:03 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASLNACIONALI
Act: 411 PRLSLNTACION Folios: 573

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 379540140 | 28/07/2010 | 4,096,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 554,000.00 |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor O
JORGE E. SIERR
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*

Traductor Ofic
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346*

Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salina

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

# Power of Attorney

# Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

8

**Attestation**

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by .....

.....

3. in his / her function as .....

4. and certified by the seal of the .....

.....

Certified 30. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. no. 2006/1283

9. Seal / Stamp: 10. Signature:

.....

Heidi Fischer

STAATSKANZLEI BASEL-STADT

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 August 2009 (06.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/095372 A1

(51) International Patent Classification:
*C07K 14/50* (2006.01) *A61K 38/18* (2006.01)
*C12N 15/62* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/050950

(22) International Filing Date: 26 January 2009 (26.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/063,015 28 January 2008 (28.01.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GLASS, David** [US/US]; 341 Furnace Dock Road, #30, Cortlandt Manor, New York 10567 (US). **HU, Shou-Ih** [US/US]; 171 The Fellsway, New Providence, New Jersey 07974 (US).

(74) Agent: **SPINNER, David Richard**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declaration under Rule 4.17:**
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

**Published:**
— *with international search report*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS USING KLOTHO-FGF FUSION POLYPEPTIDES

(57) Abstract: The present invention is directed to methods, kits and compositions for preventing or treating age-related conditions or metabolic disorders. The Klotho fusion polypeptides of the invention include at least a Klotho protein or an active fragment thereof. The Klotho fusion proteins are useful in the treatment and preventionofa variety of age-related conditions and metabolic disorders.

WO 2009/095372 A1

# METHODS AND COMPOSITIONS USING KLOTHO-FGF FUSION POLYPEPTIDES

## 1. BACKGROUND

The alpha-Klotho gene encodes a 130 kDa single pass type I transmembrane protein with an extracellular domain and a short cytoplasmic domain. The extracellular domain of alpha-Klotho protein comprises two subdomains termed, KL-D1 and KL-D2. These two subdomains share sequence homology to β-glucosidase of bacteria and plants. The extracellular domain of the alpha-Klotho protein may be bound to the cell surface by the transmembrane domain or may be cleaved and released into the extracellular milieu. Cleavage of the extracellular domain appears to be facilitated by local low extracellular $Ca^{2+}$ concentrations.

In addition to alpha-Klotho, a homolog of alpha-Klotho, beta-Klotho, has been identified (Ito et al., Mech. Dev. 98:115-9 (2000)). Beta-Klotho is also a single pass type I transmembrane protein with extracellular KL-D1 and KL-D2 subdomains.

Modulation of alpha-Klotho expression has been demonstrated to produce aging related characteristics in mammals. Mice homozygous for a loss of function mutation in the alpha-Klotho gene develop characteristics resembling human aging, including shortened lifespan, skin atrophy, muscle wasting, arteriosclerosis, pulmonary emphysema and osteoporosis (Kuro-o et al., Nature, 390:45-51 (1997)). In contrast, overexpression of the alpha-Klotho gene in mice extends lifespan and increases resistance to oxidative stress relative to wild-type mice (Kurosu et al., Science 309:1829–1833 (2005); Yamamoto et al., J. Biol. Chem. 280:38029–38034 (2005)).

Fibroblast growth factors (FGFs) constitute a family of homologous polypeptide growth factors expressed in many organisms (Ornitz and Itoh, Genome Biol. 2: reviews, 3005.1-3005.12 (2001)). Among vertebrate species, FGFs are highly conserved in both gene structure and amino-acid sequence, having between 13-71% amino acid identity with one another. In humans, there are 22 known members of the FGF family (FGF15 is the mouse ortholog of human FGF19, hence there is no human FGF15). During early development,

FGFs regulate cell proliferation, migration, and differentiation, but in the adult organism, FGFs maintain homeostasis, function in tissue repair, and respond to injury.

FGFs function as growth factors by binding and thereby activating cell-surface FGF receptors. FGF receptors (FGFRs) are tyrosine kinase receptors that activate signal transduction through autophosphorylation of FGFR, phosphorylation of FRS2 (FGF receptor substrate 2) and ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2), and activating Egr-1 (early growth response-1). FGFs also have a high affinity for heparin sulfate proteoglycans. When bound to FGFs, heparin sulfate enhances the activation of FGFRs.

Recent studies have demonstrated strikingly similar biological characteristics between FGF23-deficient mice and alpha-Klotho-deficient mice (Shimada et al., J. Clin. Invest. 113:561-568 (2004); Yoshida et al. Endocrinology 143:683-689 (2002)), indicating functional crosstalk between FGF23 and alpha-Klotho. These studies led to the identification of alpha-Klotho as an obligatory partner of FGF23, in terms of both binding and signaling through its cognate FGF receptors (Urakawa et al., Nature 22:1524-6 (2007)). The alpha-Klotho gene is mainly expressed in kidney, parathyroid gland and choroid plexus. It is hypothesized that the tissue-specific expression of alpha-Klotho restricts activation of FGF23 signaling to these tissues.

Similar to FGF23/alpha-Klotho, beta-Klotho is an obligatory partner of FGF19 and FGF21, both in binding and in signaling through their respective cognate FGF receptors (Ogawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:7432-7 (2007); Lin et al., J. Biol Chem. 282:27227-84 (2007); and Wu et al., J. Biol. Chem. 282:29069-72 (2007)). Such studies have also demonstrated the involvement of beta-Klotho in regulating tissue-specific metabolic activity. Beta-Klotho was initially shown to act with FGF21 as a cofactor for regulating carbohydrate and lipid metabolism in adipose tissue. Beta-Klotho in conjunction with FGF19 regulates bile acid metabolism in liver, thus explaining elevated bile synthesis in beta-Klotho deficient mice (Ito et al., J Clin Invest. 2005 Aug;115(8):2202-8).

U.S. Patent No. 6,579,850 describes polypeptides and compositions comprising an alpha-Klotho polypeptide. Human and mouse alpha-Klotho polypeptides are disclosed. The patent also disclosed that compositions comprising the polypeptides are useful in treating a syndrome resembling premature aging, treating adult diseases, and suppressing aging.

U.S. Patent No. 7,223,563 describes isolated nucleic acids encoding the FGF23 polypeptide sequence or recombinant cells comprising such an isolated nucleic acid. The patent further relates to methods of diagnosing and treating hypophosphatemic and hyperphosphatemic disorders, osteoporosis, dermatomyositis, and coronary artery disease.

U.S. Patent No. 7,259,248 describes isolated nucleic acids encoding the FGF21 polypeptide sequence. The patent further relates to methods of diagnosing and treating liver disease, conditions related to thymic function, and methods of treating conditions of the testis.

## 2. SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to methods, kits and compositions for preventing or treating age-related conditions or metabolic disorders with Klotho fusion polypeptides or soluble Klotho polypeptides. The Klotho fusion polypeptides of the present invention are formed of a Klotho protein or an active fragment thereof (e.g., sKlotho). In some embodiments, the present invention provides a Klotho fusion polypeptide comprising a Klotho protein or an active fragment thereof and a fibroblast growth factor or an active fragment thereof.

In a first aspect, the invention provides a fusion polypeptide having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor or an active fragment thereof. The Klotho extracellular domain may be derived from either the alpha or beta Klotho isoforms. Further, although the FGF component of the Klotho fusion polypeptide is described primarily with reference to fibroblast growth factor-19, fibroblast growth factor-21 and fibroblast growth factor-23, it is contemplated that any of the twenty-three known FGFs can be used in practicing the invention. The reader of the instant application may assume that each of every combination of alpha or beta extracellular domain with each human FGF protein or an active fragment thereof are individually and specifically contemplated.

According to the present invention, the extracellular domain of the Klotho protein can include one or both of the KL-D1 and KL-D2 domains of a Klotho protein. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide of the invention has at least two extracellular subdomains of a Klotho protein. For example, the two extracellular subdomains can be two KL-D1 domains in tandem repeats, two KL-D2 domains in tandem repeats, or one KL-D1 domain and one KL-D2 domain. In one embodiment, the fusion polypeptide of the invention

comprises amino acids 28-292 of the full length alpha Klotho protein. In another embodiment, the fusion polypeptide of the invention comprises amino acids 52-997 of the full length beta Klotho protein.

According to the present invention, a polypeptide comprising at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a FGF or an active fragment thereof may be linked together covalently, for example, chemically linked or fused in frame by a peptide bond. They may also linked via a linker. Non-limiting examples of polypeptide linker are SEQ ID NOs:11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, and 18. Such linkers may comprise at least one and up to about 30 repeats of SEQ ID NOs:11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 and 18.

According to the present invention, the extracellular subdomain of a Klotho protein and the fibroblast growth factor can be operatively linked to one another in a variety of orientations and manners. For example, the extracellular subdomain of the Klotho protein can be operatively linked to the N-terminus of the fibroblast growth factor or alternatively the fibroblast growth factor can be operatively linked to the N-terminus of an extracellular subdomain of the Klotho protein.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of a Klotho protein and a linker. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of the alpha Klotho protein and a linker. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of the beta Klotho protein and a linker. In yet another embodiment, the present invention provides a human FGF protein or an active fragment thereof (e.g., without signal peptide) and a linker. Pharmaceutical compositions comprising the fusion proteins of the invention and their uses for treating or preventing age-related conditions or metabolic disorders are also encompassed by the present invention.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23. In another embodiment, the present invention provides sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 without signal peptide. In another embodiment, the present invention provides a

fucion polypeptide comprising sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 without signal peptide.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 (R179Q) variant. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 (R179Q) variant. In another embodiment, the present invention provides sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising (1) sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide; (2) a linker; and (3) FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising (1) sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide; (2) a linker; and (3) FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide. In some embodiments, the fusion polypeptides of the invention are glycosylated.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising (1) sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide (SEQ ID NO: 44 or SEQ ID NO:45); (2) a linker comprising SEQ ID NO:11; and (3) FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide (SEQ ID NO: 43). In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising (1) sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide (SEQ ID NO:7); (2) a linker comprising SEQ ID NO:11; and (3) FGF-23 (R179Q) variant without signal peptide (SEQ ID NO: 43). In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:19, 20, 40, or 41. In some embodiments, the fusion polypeptides of the invention are glycosylated.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide (SEQ ID NO:44 or SEQ ID NO:45); and a linker comprising SEQ ID NO:11. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide (SEQ

ID NO:7); and a linker comprising SEQ ID NO:11. In some embodiments, the fusion polypeptides of the invention are glycosylated.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a human FGF protein or an active fragment thereof (e.g., without the signal peptide); and a linker comprising SEQ ID NO:11. In some embodiments, the fusion polypeptides of the invention are glycosylated.

In one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition (e.g., in an intra-muscular administering form) comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) that comprises (1) sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide (SEQ ID NO: 44 or SEQ ID NO:45); (2) a linker comprising SEQ ID NO:11; and (3) FGF-23 (P179Q) variant without signal peptide (SEQ ID NO: 43); and uses of the pharmaceutical composition for treating and/or preventing age-related conditions, such as muscular atrophy. In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition (e.g., in an intra-muscular administering form) comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) that comprises (1) sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide (SEQ ID NO:7); (2) a linker comprising SEQ ID NO:11; and (3) FGF-23 (P179Q) variant without signal peptide (SEQ ID NO: 43); and uses of the pharmaceutical composition for treating and/or preventing age-related conditions, such as muscular atrophy. In one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition (e.g., in an intra-muscular administering form) comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:19, 20, 40, or 41; and uses of the pharmaceutical composition for treating and/or preventing age-related conditions, such as muscular atrophy.

In one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition (e.g., in an intra-muscular administering form) comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) that comprises sKlotho of alpha Klotho protein with signal peptide (SEQ ID NO:44 or SEQ ID NO:45); and a linker comprising SEQ ID NO:11; and uses of the pharmaceutical composition for treating and/or preventing age-related conditions, such as muscular atrophy. In another embodiment,

the present invention provides a pharmaceutical composition (e.g., in an intra-muscular administering form) comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) comprising sKlotho of alpha Klotho protein without signal peptide (SEQ ID NO:7); and a linker comprising SEQ ID NO:11; and uses of the pharmaceutical composition for treating and/or preventing age-related conditions, such as muscular atrophy.

In one embodiment, the present invention provides a pharmaceuticasl composition comprising (e.g., as a sole pharmaceutically active ingredient) a fusion polypeptide (e.g., glycosylated or non-glycosylated) that compriees a human FGF protein or an active fragment thereof (e.g., without the signal peptide); and a linker comprising SEQ ID NO:11.

Pharmaceutical compositions comprising the fusion proteins of the invention and their uses for treating or preventing age-related conditions (e.g., muscle atrophy) or metabolic disorders (e.g., diabete) are also encompassed by the present invention.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide that is at least 85%, at least 90%, at least 91%, at least 92%, at leact 93%, at least 94%, at least 95%, at least 96%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99% identical to SEQ ID NO: 19. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide that is at least 85%, at least 90%, at least 91%, at least 92%, at least 93%, at least 94%, at least 95%, at least 96%, at least 96%, at leact 97%, at least 98%, at least 99% identical to SEQ ID NO: 20.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide that is at least 85%, at least 90%, at least 91%, at least 92%, at least 93%, at least 94%, at least 95%, at least 96%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99% identical to SEQ ID NO: 40. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide that is at least 85%, at least 90%, at leact 91%, at least 92%, at least 93%, at least 94%, at least 95%, at least 96%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99% identical to SEQ ID NO: 41.

In one embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of beta Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-19 or an active fragment thereof. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of beta Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-19 or an active fragment thereof. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of

beta Klotho protein with signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-21 or an active fragment thereof. In another embodiment, the present invention provides a fusion polypeptide comprising a sKlotho of beta Klotho protein without signal peptide fused (directly or indirectly via a linker) to FGF-21 or an active fragment thereof.

The invention provides nucleic acid sequences encoding any of the Klotho fusion polypeptides described herein and host cells containing the nucleic acids.

The invention also provides composition having any of the Klotho fusion polypeptides contemplated herein. The compositions of the invention can further include heparin.

The invention also provides a method for treating or preventing an age-related condition in an individual. An individual (e..g, human) is administered a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein (e.g., alpha Klotho protein) and a fibroblast growth factor or an active fragment thereof so as to treat or prevent the age-related condition. In particular, the invention provides a method of treating or preventing muscle wasting comprising administering to an individual (e.g., human) an therapeutically effective amount of a fusion polypeptide having at least one extracellular subdomain of an alpha Klotho protein and a fibroblast growth factor (or an active fragment thereof).

Additionally, the invention provides a method for treating or preventing a metabolic disorder in an individual. An individual is administered a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition containing a fusion polypeptide of the invention, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor (or an active fragment thereof) so as to treat the metabolic disorder. In particular, a fusion polypeptide of the invention having at least one extracellular subdomain of a beta-Klotho protein and a fibroblast growth factor 21 is useful for treating a metabolic disorder.

Klotho-FGF23 fusion polypeptides of the invention can be used for treating or preventing hyperphosphatemia or calcinosis in an individual. A pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide of the invention, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor, is administered to treat or prevent hyperphosphatemia or calcinosis. In particular, a Klotho fusion polypeptide of the invention having at least one extracellular

subdomain of an alpha Klotho protein and a fibroblast growth factor 23 is useful for treating hyperphosphatemia or calcinosis.

Klotho-FGF23 fusion polypeptides of the invention can be used for treating or preventing chronic renal disease or chronic renal failure in an individual. A therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide of the invention, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein (e.g., alpha Klotho protein) and a fibroblast growth factor, is administered to treat or prevent chronic renal disease or chronic renal failure.

Klotho-FGF23 fusion polypeptides of the invention can be used for treating or preventing cancer (e.g., breast cancer) in an individual. A therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide of the invention, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein (e.g., alpha Klotho protein) and a fibroblast growth factor, is administered to treat or prevent cancer or breast cancer.

The present invention provides fusion polypeptides comprising at least one extracellular subdomain of Klotho protein and a FGF or an active fragment thereof for use in medicine. In one embodiment, the present invention provides fusion polypeptides comprising at least one extracellular subdomain of Klotho protein and a FGF or an active fragment thereof for use in treating or preventing muscle atrophy. The present invention also provides a method of treating or preventing an age related condition (e.g., muscle atrophy) comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a soluble Klotho protein.

The invention also includes kits for treating or preventing an age-related disorder or metabolic disorder in an individual. The kit includes instructions for use and a purified Klotho fusion polypeptide having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor.

The invention also provides a kit for producing a Klotho fusion polypeptide of the invention. The kit of the invention includes instructions for use and a nucleic acid encoding a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of Klotho protein and a fibroblast growth factor.

## 3. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates several different embodiments of the Klotho fusion polypeptides of the invention. The represented fusion polypeptides include one or more Klotho extracellular subdomains operatively linked to a fibroblast growth factor. Polypeptides containing one or more Klotho extracellular subdomains include, for example, an extracellular domain of Klotho (e.g., a.a. 1 to 982 of human Klotho), or an active fragment of Klotho.

Figure 2 illustrates the amino acid and nucleic acid sequences of several Klotho fusion polypeptides of the invention and components thereof (e.g., Klotho extracellular domain, FGF).

Figures 3A-3C depict protein expression of an sKlotho-FGF23 fusion protein. Figure 3A shows that sKlotho-FGF23 fusion protein was detected in conditioned media by Western blotting with anti-FGF23 antibodies. Figure 3B shows that sKlotho-FGF23 fusion protein was detected in conditioned media by SDS-PAGE and Coomassie blue staining Figure 3C shows a highly purified sKlotho-FGF23-6xHis fusion protein, analyzed by SDS-PAGE and Coomassie blue staining.

Figure 4 illustrates the results of an Egr-1 luciferase assay comparing the activation level of Egr-1 in cells treated with conditioned media containing either a Klotho fusion polypeptide, a FGF 23 polypeptide only, a soluble Klotho (sKlotho) polypeptide only, and a soluble Klotho polypeptide in combination with a FGF 23 polypeptide in the absence or presence of heparin (20 μg/ml).

Figures 5A-5B depict the results of an Egr-1 luciferase assay comparing the activation level of Egr-1 in cells treated with purified Klotho fusion polypeptide, FGF 23 polypeptide, or soluble Klotho polypeptide in the absence or presence of heparin. Figure 5A shows an the results of an experiment comparing the activation level of Egr-1 in cells treated with FGF 23 alone, sKlotho-His (10 nM or 20 nM) and a combination of FGF 23 and sKlotho-His (10 nM or 20 nM) in the absence or presence of heparin (20 μg/ml). Figure 5B shows Egr-1 luciferase reporter activity in cells treated with sKlotho-FGF23-His fusion (0 nM, 0.6 nM, 1.21 nM, 2.41 nM, 4.83 nM, 9.65 nM, and 19.3 nM).

Figures 6A-6B illustrate the effect of treatment with a purified sKlotho fusion polypeptide on C2C12 muscle cells. Figure 6A shows measurements of myotube diameter in C2C12 muscle cells treated with either IGF-1 (10 nM), FGF2 (20ng/ml), or a purified Klotho fusion polypeptide (20 nM), in the absence or presence of dexamethasone (100 μM). Figure

6B shows the phosphorylation of signaling pathway proteins in C2C12 muscle cells by IGF-1 (10 nM), FGF2 (20ng/ml), or a purified Klotho fusion polypeptide (20 nM), in the absence or presence of rapamycin (40 nM).

## 4. DETAILED DESCRIPTION

The present invention is directed to methods, kits and compositions for preventing or treating age-related conditions and metabolic disorders. The fusion polypeptides of the invention include a Klotho protein or active fragment thereof. In some embodiments, the fusion polypeptides of the invention include a Klotho protein or an active fragment thereof operatively linked to a fibroblast growth factor polypeptide or active fragment thereof. The Klotho fusion proteins or sKlotho of the present invention are useful in the treatment and prevention of a variety of age-related conditions including sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke, diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss; and metabolic disorders including Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity.

The present invention, is based at least in part, on the finding that despite the physical constraints (e.g., large size of both the Klotho and FGF polypeptides) the Klotho-FGF fusion polypeptides are highly effective in activating an FGF receptor. This finding is unexpected given that fusion of these two proteins would likely interfere with the heterodimerization and thus the activities of the proteins; e.g., the binding domains of the proteins may be perturbed by the fusion or the proteins may be misoriented spatially if put together in a "cis" formation.

The Klotho-FGF fusion polypeptides described herein are advantageous because they allow the administration of a single therapeutic protein that has enhanced activity compared to Klotho or FGF administered alone or together as separate polypeptides. The use of Klotho and FGF as a single fusion polypeptide rather than as two separate polypeptides (i.e., a Klotho polypeptide and a separate FGF polypeptide) is more effective at activating the FGF receptor.

**Definitions**

"Klotho polypeptide", "Klotho protein", or "Klotho" as used herein, includes active fragments, derivatives, mimetics, variants and chemically modified compounds or hybrids thereof of wild-type "Klotho". A Klotho active fragment has the ability to bind to an FGF polypeptide. Generally, a Klotho active polypeptide contains at least a Klotho subdomain (e.g., KL-D1 and KL-D2). Wild-type Klotho has the amino acid sequence as is found in nature. Exemplary Klotho polypeptides suitable for use with the present invention include alpha-Klotho (SEQ ID NO: 2) and beta-Klotho (SEQ ID NO: 4). Nucleotide and amino acid sequences of the alpha-Klotho and beta-Klotho are found in the GenBank database at Accession No. NM_004795; NP_004786 and NM_175737; NP__783864, respectively. Klotho polypeptides include those described in U.S. Patent No. 6,579,850, the content of which is herein incorporated by reference in its entirety. The Klotho polypeptides include those from other species besides humans, including alpha-Klotho from mouse (NP_038851), rat (NP_112626), rabbit (NP_001075692) and beta-Klotho from mouse (NP_112457). Species predicted to have alpha-Klotho include chimpanzee (XP_522655), macaque (XP_001101127), horse (XP_001495662), cow (XP_001252500), platypus (XP_001510981), and chicken (XP_417105). Species predicted to have beta-Klotho include chimpanzee (XP_526550), macaque (XP_001091413), horse (XP_001495248), dog (XP_536257), rat (XP_001078178), platypus (XP_001512722), and chicken (XP_423224). The Klotho polypeptides have an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2 or SEQ ID NO:4; i.e., at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical at the amino acid sequences of SEQ ID NO:2 or SEQ ID NO:4, or active fragment thereof.

"Fusion polypeptide" or "fusion protein", as used herein, shall mean a polypeptide comprising two or more different polypeptides or active fragments thereof that are not naturally present in the same polypeptide. In some embodiments, the two or more different polypeptides are operatively linked together covalently, e.g., chemically linked or fused in frame by a peptide bond. As used herein a "Klotho fusion polypeptide" is a fusion polypeptide which includes an amino acid sequence from a Klotho polypeptide or active fragment thereof.

"Fibroblast growth factor" and "FGF" are used interchangeably herein and shall refer to polypeptides that regulate cell proliferation, migration, differentiation, homeostasis, tissue

repair and response to injury in an animal, including a human subject. FGFs have the ability to bind to a fibroblast growth factor receptor and regulate its activity, including autophosphorylation of FGFR, phosphorylation of FRS2 (FGF receptor substrate 2) and ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2), and activating Egr-1 (early growth response-1). The term "FGF" includes active fragments, derivatives, mimetics, variants and chemically modified compounds or hybrids thereof of wild-type "FGF", e.g., as known in the art and as described in U.S. Patent No. 7,223,563 and U.S. Patent No. 7,259,248, the contents of which are incorporated by reference in their entirety. Wild-type FGF has an amino acid sequence as is found in nature. Exemplary fibroblast growth factors suitable for use with the present invention include fibroblast growth factor-19 (FGF19; SEQ ID NO: 31), fibroblast growth factor-21 (FGF21; SEQ ID NO: 33), and fibroblast growth factor-23 (FGF23; SEQ ID NO: 35). The FGF polypeptides include those from other species besides humans, including murine FGFs. Generally, FGF polypeptides have an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO:33 or SEQ ID NO:35; i.e., having an amino acid sequence is which is at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical to the amino acid sequences of SEQ ID NO: 31 SEQ ID NO:33 or SEQ ID NO:35, or active fragments thereof.

The term "FGF", includes active fragments of the full-length polypeptide. Active FGF fragments that are able to bind to their corresponding FGF receptors are known in the art and also contemplated for use in the present invention. One skilled in the art would appreciate, based on the sequences disclosed herein, that overlapping fragments of the FGFs can be generated using standard recombinant technology, for example, that described in Sambrook et al. (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) and Ausubel et al. (1997, Current Protocols in Molecular Biology, Green & Wiley, New York). One skilled in the art would appreciate, based on the disclosure presented herein, that the biological activity of FGF fragments could be tested by methods well known in the art and described herein, including binding to the FGF receptor. Similarly, cell culture models which possess the necessary FGF signal transduction machinery (i.e. FGF receptor) may be transfected with FGF fragments and subsequently tested for alterations in FGF signaling, relative to wild type FGF.

FGFs are grouped into seven subfamilies based on the homology of the FGF core homology domain (approximately 120 amino acids long), which is flanked by N- and C-terminal sequences that are highly variable in both length and primary sequence, particularly among different FGF subfamilies (Goetz et al., Molecular and Cellular Biology, 2007, Vol 27, 3417-3428). An FGF active polypeptide generally contains at least an FGF core homology domain. In some embodiments, an FGF active polypeptide may contain, in addition to an FGF core homology domain, flanking sequences which may confer additional specificity in binding FGF receptors. FGF19, FGF21, and FGF23 are grouped in the FGF19 subfamily because the core region of these ligands share high sequence identity relative to other FGFs (FGF19 v. FGF21: 38% identity; FGF19 v. FGF23: 36% identity). FGF19 subfamily members act analogously to signaling molecules of the endocrine system and regulate diverse physiological processes uncommon to classical FGFs (e.g., FGF19: energy and bile acid homeostasis; FGF21: glucose and lipid metabolism; and FGF 23: phosphate and vitamin D homeostasis).

"Fibroblast growth factor receptor" and "FGFR" as used herein refer to any one of FGFRs 1-4 known in the art, or splice variants thereof (e.g., FGFR1c). Exemplary fibroblast growth factor receptors suitable for use with the present invention include fibroblast growth factor receptor-19 (e.g., FGFR4-beta Klotho), fibroblast growth factor receptor-21 (e.g., FGFR1c-alpha Klotho), and fibroblast growth factor receptor-23 (e.g., FGFR1c-alpha Klotho, FGFR3-alpha Klotho, FGFR4-alpha Klotho).

"Extracellular domain", as used herein, refers to the fragment of a transmembrane protein existing outside of a cell (e.g., not including the intracellular or transmembrane region). The "extracellular domain of the Klotho protein", "soluble Klotho", or "sKlotho" (e.g., SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 39), refers to an extracellular domain of the Klotho polypeptide that is capable of binding a fibroblast growth factor, and/or capable of enabling the binding of a fibroblast growth factor to a fibroblast growth factor receptor by binding to the fibroblast growth factor. The Klotho extracellular domain corresponds to amino acid residues 28-982 of the full length alpha Klotho sequence (SEQ ID NO: 2) and to amino acid residues 52-997 of the full length beta Klotho sequence (SEQ ID NO:4).

"Extracellular subdomain of Klotho protein" and "extracellular subdomain of Klotho protein" are used interchangeably herein and shall refer to a region in the extracellular domain

of the Klotho polypeptide that is capable of binding a fibroblast growth factor, and/or is capable of enabling the binding of a fibroblast growth factor to a fibroblast growth factor receptor by binding to the fibroblast growth factor. The Klotho extracellular domain has two homologous subdomains that are repeated, i.e., KL-D1 (SEQ ID NO: 5) and KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 and KL-D2 correspond respectively to amino acid residues 58-506 and 517-953 of the full length alpha Klotho polypeptide (SEQ ID NO: 2) and respectively to amino acid residues 77-508 and 571-967 of the full length beta Klotho polypeptide (SEQ ID NO:4) and are suitable for use with the present invention. Generally, a polypeptide that contains at least one Klotho subdomain is a Klotho active polypeptide. The Klotho extracellular subdomain for use with the polypeptide of the invention may be an alpha Klotho or beta Klotho KL-D1 domain with an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 37, respectively. Further, the Klotho KL-D1 domain may have an amino acid sequence that is at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 37. The Klotho extracellular subdomain may also be an alpha or beta Klotho polypeptide KL-D2 domain that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6 or SEQ ID NO: 38, respectively. In a further embodiment, the KL-D2 domain has an amino acid sequence that is at least at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6 or SEQ ID NO: 38.

"Signal peptide", as used herein, shall mean a peptide chain (3-60 amino acids long) that directs the post-translational transport of a protein to the endoplasmic reticulum and may be cleaved off. Exemplary signal peptides suitable for use with the present invention include the Klotho signal peptide (SEQ ID NO:19) and the IgG signal peptide (SEQ ID NO:20).

"Linker", as used herein, shall mean a functional group (e.g., chemical or polypeptide) that covalently attaches two or more polypeptides or nucleic acids so that they are connected with one another. As used herein, a "peptide linker" refers to one or more amino acids used to couple two proteins together (e.g., to couple the extracellular domain of Klotho and fibroblast growth factor-23). Peptide linkers suitable for use with the present invention include, but are not limited to, polypeptides with amino acid sequences represented by SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 and SEQ ID NO:18.

"Operatively linked", as used herein, shall mean the linking of two or more biomolecules so that the biological functions, activities, and/or structure associated with the biomolecules are at least retained. In reference to polypeptides, the term means that the linking of two or more polypeptides results in a fusion polypeptide that retains at least some of the respective individual activities of each polypeptide component. The two or more polypeptides may be linked directly or via a linker. In reference to nucleic acids, the term means that a first polynucleotide is positioned adjacent to a second polynucleotide that directs transcription of the first polynucleotide when appropriate molecules (e.g., transcriptional activator proteins) are bound to the second polynucleotide.

"Specifically binds", as used herein, shall refer to the ability of a first molecule to bind to a target molecule out of many, different types of molecules to which it may be exposed because of the ability of the first molecule to adopt a particular structure conducive to forming noncovalent interactions between itself and the other target molecule. The first molecule binds to the target forming a stable complex while there is substantially less recognition, contact, or complex formation of the first molecule with any other non-specific molecules.

"Polypeptide variant" or "protein variant", as used herein, refers to polypeptides in which one or more amino acids have been substituted by different amino acids from a reference sequence. It is well understood in the art that some amino acids may be substituted by others with broadly similar properties without changing the nature of the activity of the polypeptide (conservative substitutions) as described hereinafter. These terms also encompass polypeptides in which one or more amino acids have been added or deleted, or replaced with different amino acids, e.g., protein isoforms. An exemplary variant of fibroblast growth factor-23 suitable for use with the present invention is the fibroblast growth factor-23 variant (R179Q).

"Pharmaceutical composition", as used herein, shall mean a composition containing a compound (e.g., a fusion polypeptide of the invention) that may be administered to treat or prevent a disease or disorder in an individual.

"Individual" or "subject", as used herein, shall refer to a mammal, including, but not limited to, a human or non-human mammal, such as a bovine, equine, canine, ovine, or feline.

"Treat", as used herein, shall mean decrease, suppress, attenuate, diminish, arrest, or stabilize the development or progression of a disease. In the context of the invention, the

administration of the polypeptides of the invention may be used to treat age-related conditions, including sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke, diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss; and metabolic disorders, including Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity.

"Prevent", as used herein, shall refer to a decrease in the occurrence of a disorder or decrease in the risk of acquiring a disorder or its associated symptoms in a subject. In the context of the invention, the administration of the polypeptides of the invention may be used to prevent age-related conditions, including sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke, diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss; and metabolic disorders, including Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity. The prevention may be complete, e.g., the total absence of an age-related condition or metabolic disorder. The prevention may also be partial, such that the likelihood of the occurrence of the age-related condition or metabolic disorder in a subject is less likely to occur than had the subject not received the present invention.

"Disease", as used herein, shall mean any condition or disorder that damages or interferes with the normal function of a cell, tissue, or organ.

"Age-related condition", as used herein, shall mean any disease or disorder whose incidence in a population or severity in an individual correlates with the progression of age. In one embodiment, the age-related condition is a disease or disorder whose incidence is at least 1.5 fold higher among human individuals greater than 60 years of age relative to human individuals between the ages of 30-40 and in a selected population of greater than 100,000 individuals. Age-related conditions relevant to the present invention include, but are not limited to, sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic

incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke, diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss.

"Metabolic disorder", as used herein, shall mean any disease or disorder that damages or interferes with normal function in a cell, tissue, or organ by affecting the production of energy in cells or the accumulation of toxins in a cell, tissue, organ, or individual. Metabolic disorders relevant to the present invention include, but are not limited to, Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity.

An "effective dose" or "effective amount" is an amount sufficient to effect a beneficial or desired clinical result. In the context of the invention, it is an amount of a Klotho fusion polypeptide or sKlotho effective to produce the intended pharmacological, therapeutic or preventive result. A therapeutically effective dose results in the prevention or amelioration of the disorder or one or more symptoms of the disorder, (e.g., an age-related condition or metabolic disorder). Therapeutically effective doses will vary depending upon the subject and disease condition being treated, the weight and age of the subject, the severity of the disease condition, the manner of administration and the like which can be readily be determined by one of ordinary skill in the art.

"Klotho nucleic acid molecule", as used herein is a gene encoding a Klotho protein. An exemplary human Klotho gene is provided at GenBank Accession No. NM_004795 (SEQ ID NO:1).

"Fragment", as used herein, refers to a portion of a polypeptide or nucleic acid molecule. This portion contains, preferably, at least 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% or more of the entire length of the reference nucleic acid molecule or polypeptide. A fragment may contain 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, or 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 or up to 3000 nucleotides or amino acids.

The term "substantially identical" refers to a polypeptide or nucleic acid molecule exhibiting at least 50% identity to a reference amino acid sequence (for example, any one of the amino acid sequences described herein) or nucleic acid sequence (for example, any one of the nucleic acid sequences described herein). Preferably, such a sequence is at least 60%, 70%, 75%, 80% or 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical at the amino acid level or nucleic acid to the sequence used for comparison.

The present invention is directed to methods, kits and compositions for preventing or treating age-related conditions and metabolic disorders. The invention provides a fusion polypeptide having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein. In some embodiments, the fusion polypeptides futher compris a fibroblast growth factor or an active fragment thereof. The Klotho extracellular domain may be derived from either the alpha or beta Klotho isoforms. Further, although the FGF component of the Klotho fusion polypeptide is described primarily with reference to fibroblast growth factor-19, fibroblast growth factor-21 and fibroblast growth factor-23, it is contemplated that any of the twenty-three known FGFs or an active fragment thereof can be used in practicing the invention.

The extracellular domain of the Klotho protein can include one or both of the KL-D1 and KL-D2 domains of a Klotho protein. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide has at least two extracellular subdomains of a Klotho protein. For example, the two extracellular subdomains can be two KL-D1 domains in tandem repeats, two KL-D2 domains in tandem repeats, or one KL-D1 domain and one KL-D2 domain.

The extracellular subdomain of a Klotho protein and the fibroblast growth factor (or an active fragment thereof) can be operatively linked to one another in a variety of orientations and manners. For example, the extracellular subdomain of the Klotho protein can be operatively linked to the N-terminus of the fibroblast growth factor or alternatively the fibroblast growth factor can be operatively linked to the N-terminus of the at least one extracellular subdomain of the Klotho protein.

The fusion polypeptide of the invention may include one or both of the Klotho extracellular domains, i.e., KL-D1 (SEQ ID NO: 5) and KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 and KL-D2 correspond respectively to amino acid residues 58-506 and 517-953 of the full length alpha Klotho polypeptide (SEQ ID NO: 2) and to amino acid residues 77-508 and 571-967 of the full length beta Klotho polypeptide (SEQ ID NO:4) and are suitable for use with the present invention. The Klotho fusion polypeptide may have a KL-D1 domain of an alpha Klotho polypeptide having an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5 or of a beta Klotho polypeptide having an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 37. Specifically, the Klotho fusion polypeptide may have an amino acid sequence that is at least

at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical to SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 37. The Klotho fusion polypeptide may have a KL-D2 domain of an alpha Klotho polypeptide with an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6 or of a beta Klotho polypeptide having an amino acid sequence that is substantially identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 38. Specifically,, the Klotho fusion polypeptide may have an amino acid sequence that is at least at least 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical to SEQ ID NO: 6 or SEQ ID NO: 38, respectively.

In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide of the invention is soluble and is capable of binding to an FGF receptor.

The Klotho fusion polypeptides of the invention can contain a polypeptide linker which connects the polypeptide having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and the fibroblast growth factor. Suitable linkers are well known in the art and generally contain several Gly and several Ser residues, e.g., $(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO: 11), $Gly_4$ Ser polypeptide (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), $Gly_2$ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), and Ala Ala (SEQ ID NO: 18). In some embodiments, the linker will have at least 2 and up to about 30 repeats of an amino acid sequence represented by any one of SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, or SEQ ID NO:18.

When a polypeptide linker is present in the Klotho fusion polypeptide of the invention, the polypeptide having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein may be connected by a peptide bond to the N-terminus of the linker polypeptide with the FGF connected by a peptide bond to the C-terminus of the polypeptide linker. Alternatively, the FGF may be connected by a peptide bond to the N-terminus of the linker polypeptide with the polypeptide having at least one extracellular subdomain of Klotho connected by a peptide bond to the C-terminus of the polypeptide linker. A chemical linker can also be used to link the two polypeptides.

The Klotho fusion polypeptide of the invention may include a signal peptide. Exemplary signal peptides for use with the Klotho fusion polypeptide include, but are not limited to the Klotho signal peptide (SEQ ID NO: 8) and the IgG signal peptide (SEQ ID NO: 9).

### 4.1. Klotho and Fibroblast growth factor polypeptides

The Klotho fusion polypeptides of the invention are expected to exhibit biological activities comparable to FGF in nature, such as binding to an FGF receptor and inducing the phosphorylation of an FGF receptor, FRS2 (FGF receptor substrate 2) and ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2) and activating Egr-1 (early growth response-1) gene. FGF is a secreted peptide growth factor that binds the FGF receptor. The amino acid and nucleic acid sequences of FGF are readily available to those of skill in the art. For example, exemplary nucleotide sequences for FGF19, FGF21, and FGF23 can be found in the GenBank database at Accession numbers: NM_005117, NM_019113, and NM_020638, respectively, and herein as SEQ ID NOs: 30, 32, and 34, respectively. Exemplary amino sequences for FGF19, FGF21, and FGF23 can be found in the GenBank database at Accession numbers: NP_005108, NP_061986, and NP_065689, respectively, and herein as SEQ ID NOs: 31, 35, and 35, respectively. Additionally, FGF may include one or more alterations which aid in the expression of the protein, e.g., the FGF23 (R179Q) variant (SEQ ID NO: 36).

The Klotho protein is a 130 kDa single pass type I transmembrane protein with an extracellular domain and a short cytoplasmic domain. The amino acid and nucleic acid sequences of Klotho are readily available to those of skill in the art. For example, exemplary nucleotide sequences for alpha-Klotho and beta-Klotho can be found in the GenBank database at Accession numbers: NM_004795 and NM_175737, respectively, and herein as SEQ ID NOs: 7 and 8, respectively. Exemplary amino acid sequences for alpha-Klotho and beta-Klotho can be found in the GenBank database at Accession numbers: NP_004786 and NP_783864, respectively, and herein as SEQ ID NOs: 2 and 4, respectively.

The Klotho fusion polypeptide of the invention can bind to a fibroblast growth factor receptor and has an alpha-Klotho or beta-Klotho extracellular domain operatively linked to either fibroblast growth factor-19 (SEQ ID NO: 31), fibroblast growth factor-21 (SEQ ID NO: 33), fibroblast growth factor-23 (SEQ ID NO: 35), or variants thereof (which include fibroblast growth factor-23 variant (R179Q) (SEQ ID NO: 36)).

Specifically, the Klotho fusion polypeptide of the invention may include an alpha-Klotho (SEQ ID NO: 2) which is operatively coupled to fibroblast growth factor-23 (SEQ ID

NO: 35) or fibroblast growth factor-23 variant (R179Q) (SEQ ID NO: 36). Additionally, the Klotho fusion polypeptide of the invention may have beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), which is operatively coupled to fibroblast growth factor-19 (SEQ ID NO: 31). The Klotho fusion polypeptide of the invention may include a beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), which is operatively coupled to fibroblast growth factor-21 (SEQ ID NO: 33).

The invention includes homologs of the various Klotho and FGF genes and proteins encoded by those genes. A "homolog," in reference to a gene refers to a nucleotide sequence that is substantially identical over at least part of the gene or to its complementary strand or a part thereof, provided that the nucleotide sequence encodes a protein that has substantially the same activity/function as the protein encoded by the gene which it is a homolog of. Homologs of the genes described herein can be identified by percent identity between amino acid or nucleotide sequences for putative homologs and the sequences for the genes or proteins encoded by them (e.g., nucleotide sequences for genes encoding Klotho and FGF or their complementary strands). Percent identity may be determined, for example, by visual inspection or by using various computer programs known in the art or as described herein. Sequence identity is typically measured using sequence analysis software (for example, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST, BESTFIT, GAP, or PILEUP/PRETTYBOX programs). Such software matches identical or similar sequences by assigning degrees of homology to various substitutions, deletions, and/or other modifications. Conservative substitutions typically include substitutions within the following groups: glycine, alanine; valine, isoleucine, leucine; aspartic acid, glutamic acid, asparagine, glutamine; serine, threonine; lysine, arginine; and phenylalanine, tyrosine. In an exemplary approach to determining the degree of identity, a BLAST program may be used, with a probability score between $e^{-3}$ and $e^{-100}$ indicating a closely related sequence.

As used herein, the terms "homology" and "homologous" are not limited to designate proteins having a theoretical common genetic ancestor, but includes proteins which may be genetically unrelated that have, nonetheless, evolved to perform similar functions and/or have similar structures. Functional homology to the various proteins described herein also encompasses proteins that have an activity of the corresponding protein of which it is a homolog. For proteins to have functional homology, it is not required that they have

significant identity in their amino acid sequences, but, rather, proteins having functional homology are so defined by having similar or identical activities. For example, with respect to a Klotho molecule, the polypeptide should have the functional characteristics of binding to an FGF polypeptide and enable the binding of the FGF to an FGFR. With respect to an FGF molecule, the polypeptide should have the functional characteristics of binding to an FGFR and causing the activation of FGFR (e.g., phosphorylation). Assays for assessing FGF binding to the FGF receptor and/or activation of the FGF signaling pathway are known in the art and described herein (See Example 2). Assays for assessing Klotho activity are also known in the art and described herein (e.g., binding to a FGF polypeptide). Proteins with structural homology are defined as having analogous tertiary (or quaternary) structure and do not necessarily require amino acid identity or nucleic acid identity for the genes encoding them. In certain circumstances, structural homologs may include proteins which maintain structural homology only at the active site or binding site of the protein.

In addition to structural and functional homology, the present invention further encompasses proteins having amino acid identity to the various Klotho and FGF amino acid sequences described herein. To determine the percent identity/homology of two amino acid sequences, the sequences are aligned for optimal comparison purposes (e.g., gaps can be introduced in the amino acid sequence of one protein for optimal alignment with the amino acid sequence of another protein). The amino acid residues at corresponding amino acid positions are then compared. When a position in one sequence is occupied by the same amino acid residue as the corresponding position in the other, then the molecules are identical at that position. The percent identity between the two sequences is a function of the number of identical positions shared by the sequences (*i.e.*, % identity= # of identical positions/total # of positions multiplied by 100).

The amino acid sequences of molecules of the invention described herein have an amino acid sequence which is at least about 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical or homologous to an amino acid sequence described herein.

The nucleic acid sequences of molecules of the invention described herein have a nucleotide sequence which hybridizes to or is at least about 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical or homologous to a nucleotide sequence described herein.

Nucleic acid molecules appropriate for use in the fusion polypeptides of the invention may have a Klotho or FGF nucleotide sequence which hybridizes under stringent conditions to the complement of a nucleic acid molecule encoding Klotho or FGF, respectively. As used herein, the term "hybridizes under stringent conditions" is intended to describe conditions for hybridization and washing under which nucleotide sequences at least about 70%, 80%, 85%, 90% or more homologous to each other typically remain hybridized to each other. Such stringent conditions are known to those skilled in the art and can be found in Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, New York (2001), 6.3.1-6.3.6. A specific, non-limiting example of stringent hybridization conditions are hybridization in 6X sodium chloride/sodium citrate (SSC) at about 45°C, followed by one or more washes in 0.2 X SSC, 0.1% SDS at 50-65°C.

### 4.2. Klotho-FGF fusion polypeptides of the invention

In some embodiments of the invention, a Klotho fusion polypeptide has a polypeptide chain having a first polypeptide sequence of a Klotho polypeptide or an active fragment thereof and a second polypeptide sequence encoding FGF or an active fragment thereof.

The invention includes fusion polypeptides which are at least about 95% or more homologous to an amino acid sequence presented in SEQ ID NO:19-28. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 19 encodes a Klotho fusion polypeptide having a Klotho extracellular domain N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant (SEQ ID NO: 36). The amino acid sequence of SEQ ID NO: 20 encodes a Klotho fusion polypeptide having an IgG signal peptide N-terminally linked to a Klotho extracellular domain lacking a signal peptide N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 21 encodes a Klotho fusion polypeptide having a KL-D1 extracellular subdomain N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 22 encodes a Klotho fusion polypeptide having a KL-D2 extracellular subdomain N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 23 encodes a Klotho fusion polypeptide having two KL-D1 extracellular subdomains N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 24 encodes a Klotho fusion polypeptide having two KL-D2 extracellular subdomains N-terminally linked to the FGF23 (R179Q) variant. The amino acid sequence of SEQ ID NO:

25 encodes a Klotho fusion polypeptide having the FGF23 (R179Q) variant N-terminally linked to a Klotho extracellular domain. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 26 encodes a Klotho fusion polypeptide having the FGF23 (R179Q) variant N-terminally linked to a KL-D1 extracellular subdomain. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 27 encodes a Klotho fusion polypeptide having the FGF23 (R179Q) variant N-terminally linked to a KL-D2 extracellular subdomain. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 28 encodes a Klotho fusion polypeptide having the FGF23 (R179Q) variant N-terminally linked to two KL-D1 extracellular subdomains. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 29 encodes a Klotho fusion polypeptide having the FGF23 (R179Q) variant N-terminally linked to two KL-D2 extracellular subdomains.

The Klotho fusion polypeptide of the invention may include an amino acid sequence which is at least about 95% identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:7. The amino acid sequence of SEQ ID NO: 7 encodes a Klotho extracellular domain lacking a signal peptide.

The subject fusion proteins are described herein and can be made using methods known in the art. For example, the fusion polypeptides of the invention may be constructed as described in U.S. No. Patent 6,194,177. The use of Klotho polypeptides is described in U.S. Patent No. 6,579,850. The use of FGF nucleic acid molecules is described in U.S. Patent No. 7,223,563.

In some embodiments, a nucleic acid molecule encoding the Klotho is cloned by PCR and ligated, in frame, with a nucleic acid molecule encoding FGF. The nucleic acid encoding the Klotho-FGF fusion polypeptide is operatively linked to a promoter to allow for expression. The nucleic acid molecule encoding the fusion polypeptide is subsequently transfected into a host cell for expression. The sequence of the final construct can be confirmed by sequencing.

When preparing the fusion proteins of the present invention, a nucleic acid molecule encoding an extracellular subdomain of Klotho will be fused in frame to the nucleic acid molecule encoding FGF. Expression of the resulting nucleic acid molecule results in the extracellular subdomain of Klotho being fused N-terminal in relation to the FGF polypeptide. Fusions are also possible in which the extracellular subdomain of Klotho is fused C-terminal

in relation to the FGF polypeptide. Methods for making fusion proteins are well known in the art.

The fusion polypeptides of the invention have at least two polypeptides that are covalently linked, in which one polypeptide comes from one protein sequence or domain, e.g., Klotho, and the other polypeptide comes from another protein sequence or domain, e.g., FGF. Klotho and FGF, of the fusion polypeptides of the invention, can be joined by methods well known to those of skill in the art. These methods include both chemical and recombinant means.

Nucleic acids encoding the domains to be incorporated into the fusion polypeptides of the invention can be obtained using routine techniques in the field of recombinant genetics. Basic texts disclosing the general methods of use in this invention include Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd ed. 2001); Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); and Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994-1999). In nucleic acids encoding a Klotho fusion polypeptide of the invention, the nucleic acid sequence encoding alpha-Klotho or beta-Klotho, represented by SEQ ID NO: 1 and SEQ ID NO: 3, respectively, may be used. In nucleic acids encoding a Klotho fusion polypeptide, the nucleic acid sequence encoding FGF19, FGF21, or FGF23, represented by SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32 and SEQ ID NO: 34, respectively, may be used. Nucleic acid sequences of molecules of the invention described herein comprise a nucleotide sequence which hybridizes to or is at least about 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% or more identical or homologous to SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, or SEQ ID NO: 34.

Nucleic acid sequences that encode Klotho and FGF peptides can be obtained using any of a variety of methods. For example, the nucleic acid sequences encoding the polypeptides may be cloned from cDNA and genomic DNA libraries by hybridization with probes, or isolated using amplification techniques with oligonucleotide primers. More commonly, amplification techniques are used to amplify and isolate the Klotho and FGF sequences using a DNA or RNA template (see, e.g., Dieffenfach & Dveksler, PCR Primers: A Laboratory Manual (1995)). Alternatively, overlapping oligonucleotides can be produced synthetically and joined to produce one or more of the domains. Nucleic acids encoding Klotho or FGF can also be isolated from expression libraries using antibodies as probes.

According to the present invention, Klotho and FGF can be linked either directly or via a covalent linker, including amino acid linkers, such as a polyglycine linker, or another type of chemical linker, including, carbohydrate linkers, lipid linkers, fatty acid linkers, polyether linkers, such as PEG, etc. (See for example, Hermanson, Bioconjugate techniques (1996)). The polypeptides forming the fusion/fusion polypeptide are typically linked C-terminus to N-terminus, although they can also be linked C-terminus to C-terminus, N-terminus to N-terminus, or N-terminus to C-terminus. One or more polypeptide domains may be inserted at an internal location within a fusion polypeptide of the invention. The polypeptides of the fusion protein can be in any order. The fusion polypeptides may be produced by covalently linking a chain of amino acids from one protein sequence, e.g., an extracellular subdomain of Klotho, to a chain of amino acids from another protein sequence, e.g., FGF, by preparing a recombinant polynucleotide contiguously encoding the fusion protein. The different chains of amino acids in a fusion protein may be directly spliced together or may be indirectly spliced together via a chemical linking group or an amino acid linking group. The amino acid linking group can be about 200 amino acids or more in length, or generally 1 to 100 amino acids. In some embodiments, proline residues are incorporated into the linker to prevent the formation of significant secondary structural elements by the linker. Linkers can often be flexible amino acid subsequences that are synthesized as part of a recombinant fusion protein. Such flexible linkers are known to persons of skill in the art.

According to the present invention, the amino acid sequence of an extracellular subdomain of Klotho or a fragment thereof may be linked to the FGF via a peptide linker. Exemplary peptide linkers are well known in the art and described herein. For example, peptide linkers generally include several Gly and several Ser residues, such as: $(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO: 11), $Gly_4$ Ser polypeptide (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), $Gly_2$ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), and Ala Ala (SEQ ID NO: 18). Specifically, a peptide linker for use in a fusion protein of the invention may act as a flexible hinge.

The signal sequence of Klotho or FGF may be excluded prior to incorporation of Klotho into a fusion protein of the invention. The signal sequence for Klotho or FGF of the fusion protein may be included, e.g., the polypeptide represented by SEQ ID NO: 19. However, such sequences may also be omitted and replaced with the signal sequence of a

different protein, e.g., the IgG signal sequence (SEQ ID NO: 9). Generally, the pharmaceutical compositions of the invention will contain the mature form of Klotho and FGF.

Generally, introns are excluded from either one or both the Klotho or the FGF moieties prior to incorporation into a fusion polypeptide.

The fusion polypeptides of the invention may include one or more polymers covalently attached to one or more reactive amino acid side chains. By way of example, not limitation, such polymers include polyethylene glycol (PEG), which can be attached to one or more free cysteine sulfhydryl residues, thereby blocking the formation of disulfide bonds and aggregation when the protein is exposed to oxidizing conditions. In addition, PEGylation of the fusion polypeptides of the invention is expected to provide such improved properties as increased half-life, solubility, and protease resistance. The fusion polypeptides of the invention may alternatively be modified by the covalent addition of polymers to free amino groups such as the lysine epsilon or the N-terminal amino group. Preferred cysteines and lysines for covalent modification will be those not involved in receptor binding, heparin binding, or in proper protein folding. It will be apparent to one skilled in the art that the methods for assaying the biochemical and/or biological activity of the fusion polypeptides may be employed in order to determine if modification of a particular amino acid residue affects the activity of the protein as desired. Other similar suitable modifications are contemplated and known in the art.

The invention is also directed to the expression of a fusion polypeptide that is at least about 95% or more homologous to an amino acid sequence presented in SEQ ID NO:19-28.

### 4.3. Expression of fusion polypeptides of the invention

In order to express the fusion protein of the invention, DNA molecules obtained by any of the methods described herein or those that are known in the art, can be inserted into appropriate expression vectors by techniques well known in the art. For example, a double stranded cDNA can be cloned into a suitable vector by homopolymeric tailing or by restriction enzyme linking involving the use of synthetic DNA linkers or by blunt-ended ligation. DNA ligases are usually used to ligate the DNA molecules and undesirable joining can be avoided by treatment with alkaline phosphatase.

Therefore, the invention includes vectors (e.g., recombinant plasmids and bacteriophages) that include nucleic acid molecules (e.g., genes or recombinant nucleic acid molecules encoding genes) as described herein. The term "recombinant vector" includes a vector (e.g., plasmid, phage, phasmid, virus, cosmid, fosmid, or other purified nucleic acid vector) that has been altered, modified or engineered such that it contains greater, fewer or different nucleic acid sequences than those included in the native or natural nucleic acid molecule from which the recombinant vector was derived. For example, a recombinant vector may include a nucleotide sequence encoding a Klotho-FGF23 fusion operatively linked to regulatory sequences, e.g., promoter sequences, terminator sequences and/or artificial ribosome binding sites (RBSs), as defined herein. Recombinant vectors which allow for expression of the genes or nucleic acids included in them are referred to as "expression vectors."

For eukaryotic hosts, different transcriptional and translational regulatory sequences may be employed, depending on the nature of the host. They may be derived from viral sources, such as adenovirus, bovine papilloma virus, Simian virus or the like, where the regulatory signals are associated with a particular gene which has a high level of expression. Examples include, but are not limited to, the TK promoter of the Herpes virus, the SV40 early promoter, the yeast gal4 gene promoter, etc. Transcriptional initiation regulatory signals may be selected which allow for repression or activation, so that expression of the genes can be modulated.

In some of the molecules of the invention described herein, one or more DNA molecules having a nucleotide sequence encoding one or more polypeptide chains of a fusion polypeptide are operatively linked to one or more regulatory sequences, which are capable of integrating the desired DNA molecule into a host cell. Cells which have been stably transformed by the introduced DNA can be selected, for example, by introducing one or more markers which allow for selection of host cells which contain the expression vector. A selectable marker gene can either be linked directly to a nucleic acid sequence to be expressed, or be introduced into the same cell by co-transfection. Additional elements may also be needed for optimal synthesis of proteins described herein. It would be apparent to one of ordinary skill in the art which additional elements to use.

Factors of importance in selecting a particular plasmid or viral vector include, but are not limited to, the case with which recipient cells that contain the vector are recognized and selected from those recipient cells which do not contain the vector; the number of copies of the vector which are desired in a particular host; and whether it is desirable to be able to "shuttle" the vector between host cells of different species.

Once the vector(s) is constructed to include a DNA sequence for expression, it may be introduced into an appropriate host cell by one or more of a variety of suitable methods that are known in the art, including but not limited to, for example, transformation, transfection, conjugation, protoplast fusion, electroporation, calcium phosphate-precipitation, direct microinjection, etc.

Host cells may either be prokaryotic or eukaryotic. Examples of eukaryotic host cells include, for example, mammalian cells, such as human, monkey, mouse, and Chinese hamster ovary (CHO) cells. Such cells facilitate post-translational modifications of proteins, including, for example, correct folding or glycosylation. Additionally, yeast cells can also be used to express fusion polypeptides of the invention. Like most mammalian cells, yeast cells also enable post-translational modifications of proteins, including, for example, glycosylation. A number of recombinant DNA strategies exist which utilize strong promoter sequences and high copy number plasmids that can be utilized for production of proteins in yeast. Yeast transcription and translation machinery can recognize leader sequences on cloned mammalian gene products, thereby enabling the secretion of peptides bearing leader sequences (i.e., pre-peptides). A particularly preferred method of high-yield production of the fusion polypeptides of the invention is through the use of dihydrofolate reductase (DHFR) amplification in DHFR-deficient CHO cells, by the use of successively increasing levels of methotrexate as described in U.S. Patent No. 4,889,803. The polypeptide obtained may be in a glycosylated form.

After the introduction of one or more vector(s), host cells are usually grown in a selective medium, which selects for the growth of vector-containing cells. Purification of the recombinant proteins can be carried out by any of the methods known in the art or described herein, for example, any conventional procedures involving extraction, precipitation, chromatography and electrophoresis. A further purification procedure that may be used for purifying proteins is affinity chromatography using monoclonal antibodies which bind a target

protein. Generally, crude preparations containing a recombinant protein are passed through a column on which a suitable monoclonal antibody is immobilized. The protein usually binds to the column via the specific antibody while the impurities pass through. After washing the column, the protein is eluted from the gel by changing pH or ionic strength, for example.

### 4.4. Assays for assessing fusion polypeptide activity

Assays described herein (See Example 2) and those known in the art can be used for detecting Klotho or FGF activity of the fusion polypeptides of the invention. Suitable activity assays include receptor binding assays, cellular proliferation assays and cell signaling assays. For example, a binding assay which may be used for determining whether a fusion polypeptide has Klotho or FGF activity includes, assaying the binding of a fusion polypeptide to an FGF receptor. FGF receptor binding assays include, but are not limited to, both competitive and non-competitive assay. For example, FGF receptor binding can be detected by contacting cells expressing an FGF receptor with a labeled FGF (for example, radio-active label) and increasing concentrations of an unlabeled Klotho-FGF fusion polypeptide. The two ligands that compete for binding to the same receptor are added to a reaction mixture containing the cell. The cells are subsequently washed and labeled FGF is measured. A decrease in the amount of the labeled FGF to its receptor in the presence of the unlabeled fusion polypeptide is indicative of binding of the Klotho-FGF fusion polypeptide to the receptor. Alternatively, the Klotho-FGF fusion polypeptide may be labeled and direct binding of the fusion polypeptide to the cell is detected.

Klotho or FGF activity can also be measured by determining whether the fusion polypeptide induces a cellular response. For example, in some embodiments, an assay for detecting the biological activity of a Klotho-FGF fusion polypeptide involves contacting cells which express an FGF receptor with a fusion polypeptide, assaying a cellular response such as, for example, cell proliferation or Egr-1 activation, myotube diameter in C2C12 cells, and comparing the cellular response in the presence and absence of the fusion polypeptide. An increase in the cellular response in the presence of the fusion polypeptide complex relative to the absence indicates that the fusion polypeptide has biological activity. Also, an increase in a downstream signaling event from the receptor can also be measured as indicia of biological activity (e.g., phosphorylation of FGFR, FRS2, ERK1/2, p70S6K etc.).

### 4.5 Pharmaceutical compositions and methods of treatment

The invention also pertains to pharmaceutical compositions containing one or more fusion polypeptides of the invention and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. The pharmaceutical compositions can further include a pharmaceutically effective dose of heparin. Such pharmaceutical compositions may be included in a kit or container. Such kit or container may be packaged with instructions pertaining to the extended *in vivo* half-life or the *in vitro* shelf life of the fusion polypeptides. Optionally associated with such kit or container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration. Such compositions may be used in methods of treating, preventing, or ameliorating a disease or a disease symptom (e.g., age-related condition or metabolic disorder) in a patient, preferably a mammal and most preferably a human, by administering the pharmaceutical composition to the patient.

In general, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the invention is from about 0.0001 mg/kg to 0.001 mg/kg; 0.001 mg/kg to about 10 mg/kg body weight or from about 0.02 mg/kg to about 5 mg/kg body weight. Commonly, a therapeutically effective amount of a fusion polypeptide is from about 0.001 mg to about 0.01 mg, about 0.01 mg to about 100 mg, or from about 100 mg to about 1000 mg, for example. Preferably, a therapeutically effective amount of a fusion polypeptide is from about 0.001 mg/kg to 2mg/kg.

The optimal pharmaceutical formulations for a fusion polypeptide can be determined by one or ordinary skilled in the art depending upon the route of administration and desired dosage. (See, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa., the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference).

The fusion polypeptides of the invention may be administered as a pharmaceutical composition that may be in the form of a solid, liquid or gas (aerosol). Typical routes of administration may include, without limitation, oral, topical, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, intradermal and intranasal. Parenteral administration includes subcutaneous

injections, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intrasternal injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered parenterally. More preferably, the compositions are administered intravenously. Pharmaceutical compositions of the invention can be formulated so as to allow a polypeptide of the invention to be bioavailable upon administration of the composition to a subject. Compositions can take the form of one or more dosage units, where, for example, a tablet can be a single dosage unit, and a container of a polypeptide of the invention in aerosol form can hold a plurality of dosage units.

Materials used in preparing the pharmaceutical compositions can be non-toxic in the amounts used. It will be evident to those of ordinary skill in the art that the optimal dosage of the active ingredient(s) in the pharmaceutical composition will depend on a variety of factors. Relevant factors include, without limitation, the type of subject (e.g., human), the overall health of the subject, the type of age-related condition or metabolic disorder the subject in need of treatment of, the use of the composition as part of a multi-drug regimen, the particular form of the polypeptide of the invention, the manner of administration, and the composition employed.

The pharmaceutically acceptable carrier or vehicle may be particulate, so that the compositions are, for example, in tablet or powder form. The carrier(s) can be liquid, with the compositions being, for example, an oral syrup or injectable liquid. In addition, the carrier(s) can be gaseous, so as to provide an aerosol composition useful in, e.g., inhalatory administration.

The term "carrier" refers to a diluent, adjuvant or excipient, with which a polypeptide of the invention is administered. Such pharmaceutical carriers can be liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. The carriers can be saline, gum acacia, gelatin, starch paste, talc, keratin, colloidal silica, urea, and the like. In addition, auxiliary, stabilizing, thickening, lubricating and coloring agents can be used. In one embodiment, when administered to a subject, the polypeptides of the invention and pharmaceutically acceptable carriers are sterile. Water is a preferred carrier when the polypeptide of the invention is administered intravenously. Saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions can also be employed as liquid carriers, particularly for injectable solutions.

Suitable pharmaceutical carriers also include excipients such as starch, glucose, lactose, sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, sodium stearate, glycerol monostearate, talc, sodium chloride, dried skim milk, glycerol, propylene, glycol, water, ethanol and the like. The present compositions, if desired, can also contain minor amounts of wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents.

The composition may be intended for oral administration, and if so, the composition is preferably in solid or liquid form, where semi-solid, semi-liquid, suspension and gel forms are included within the forms considered herein as either solid or liquid.

As a solid composition for oral administration, the composition can be formulated into a powder, granule, compressed tablet, pill, capsule, chewing gum, wafer or the like form. Such a solid composition typically contains one or more inert diluents. In addition, one or more of the following can be present: binders such as ethyl cellulose, carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose, or gelatin; excipients such as starch, lactose or dextrins, disintegrating agents such as alginic acid, sodium alginate, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; sweetening agents such as sucrose or saccharin, a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring, and a coloring agent.

When the pharmaceutical composition is in the form of a capsule, e.g., a gelatin capsule, it can contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol, cyclodextrin or a fatty oil.

The pharmaceutical composition can be in the form of a liquid, e.g., an elixir, syrup, solution, emulsion or suspension. The liquid can be useful for oral administration or for delivery by injection. When intended for oral administration, a composition can contain one or more of a sweetening agent, preservatives, dye/colorant and flavour enhancer. In a composition for administration by injection, one or more of a surfactant, preservative, wetting agent, dispersing agent, suspending agent, buffer, stabilizer and isotonic agent can also be included.

The liquid compositions of the invention, whether they are solutions, suspensions or other like form, can also include one or more of the following: sterile diluents such as water for injection, saline solution, preferably physiological saline, Ringer's solution, isotonic sodium chloride, fixed oils such as synthetic mono or digylcerides which can serve as the

solvent or suspending medium, polyethylene glycols, glycerin, cyclodextrin, propylene glycol or other solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. A parenteral composition can be enclosed in an ampoule, a disposable syringe or a multiple-dose vial made of glass, plastic or other material. Physiological saline is a preferred adjuvant. An injectable composition is preferably sterile.

The pharmaceutical compositions contain an effective amount of a compound of the invention (e.g., fusion polypeptide) such that a suitable dosage will be obtained. The pharmaceutical compositions may contain the known effective amount of the compounds as currently prescribed for their respective disorders.

The route of administration of the polypeptide of the invention used in the prophylactic and/or therapeutic regimens which will be effective in the prevention, treatment, and/or management of a age-related condition or metabolic disorder can be based on the currently prescribed routes of administration for other therapeutics known in the art. The polypeptides of the invention can be administered by any convenient route, for example, by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (e.g., oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.). Administration can be systemic or local. Various delivery systems are known, e.g., microparticles, microcapsules, capsules, etc., and may be useful for administering a polypeptide of the invention. More than one polypeptides of the invention may be administered to a subject. Methods of administration may include, but are not limited to, oral administration and parenteral administration; parenteral administration including, but not limited to, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intraventricular, intrathecal, intravaginal, transdermal, rectally, by inhalation, or topically to the ears, nose, eyes, or skin.

The polypeptides of the invention may be administered parenterally. Specifically, the polypeptides of the invention may be administered intravenously.

Pulmonary administration can also be employed, e.g., by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent, or via perfusion in a fluorocarbon or

synthetic pulmonary surfactant. The polypeptides of the invention can also be formulated as a suppository, with traditional binders and carriers such as triglycerides.

The polypeptides of the invention can be delivered in a controlled release system. For example, a pump can be used (see Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 1987, *14*, 201; Buchwald *et al.*, Surgery 1980, *88*: 507; Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 1989, 321: 574). Polymeric materials can also be used for controlled release of the polypeptides of the invention (see *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, FL, 1974; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York, 1984; Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 1983, *23*, 61; *see also* Levy *et al.*, *Science* 1985, *228*, 190; During *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1989, *25*, 351; Howard *et al.*, *J. Neurosurg.*, 1989, *71*, 105). Specifically, a controlled-release system can be placed in proximity of the target of the polypeptides of the invention, e.g., the brain, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, 1984, pp. 115-138). Other controlled-release systems discussed in the review by Langer (*Science* 1990, *249*, 1527-1533) can be used.

Polymeric materials used to achieve controlled or sustained release of the polypeptides of the invention are disclosed, e.g., in U.S. Patent No. 5,679,377; U.S. Patent No. 5,916,597; U.S. Patent No. 5,912,015; U.S. Patent No. 5,989,463; U.S. Patent No. 5,128,326; PCT Publication No. WO 99/15154; and PCT Publication No. WO 99/20253. Examples of polymers used in sustained release formulations include, but are not limited to, poly(2-hydroxy ethyl methacrylate), poly(methyl methacrylate), poly(acrylic acid), poly(ethylene-co-vinyl acetate), poly(methacrylic acid), polyglycolides (PLG), polyanhydrides, poly(N-vinyl pyrrolidone), poly(vinyl alcohol), polyacrylamide, poly(ethylene glycol), polylactides (PLA), poly(lactide-co-glycolides) (PLGA), and polyorthoesters. Preferably, the polymer used in a sustained release formulation is inert, free of leachable impurities, stable on storage, sterile, and biodegradable.

In general, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the invention is from about 0.0001 mg/kg to 0.001 mg/kg; 0.001 mg/kg to about 10 mg/kg body weight or from about 0.02 mg/kg to about 5 mg/kg body weight.

In other embodiments, the prophylactic and/or therapeutic regimen involves administering to a patient one or more doses of an effective amount of a polypeptide of the invention, wherein the dose of an effective amount achieves a plasma level of at least 0.01 $\mu$g/mL to at least 400 $\mu$g/mL of the polypeptide of the invention.

A prophylactic and/or therapeutic regimen may involve administering to a patient a plurality of doses of an effective amount of a polypeptide of the invention, wherein the plurality of doses maintains a plasma level of at least 0.01 $\mu$g/mL, to 400 $\mu$g/mL of the polypeptide of the invention. The prophylactic and/or therapeutic regimen may be administered for at least 1 day, 1 month, 2 months, 3 months, 4 months, 5 months, 6 months, 7 months, 8 months or 9 months.

The prophylactic and/or therapeutic regimen may involve administration of a polypeptide of the invention in combination with one or more additional therapeutics. The recommended dosages of the one or more therapeutics currently used for the prevention, treatment, and/or management of an age-related condition or metabolic disorder can be obtained from any reference in the art including, but not limited to, Hardman *et al.*, eds., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed.*, McGraw-Hill, New York, 2001; *Physician's Desk Reference* (60th ed., 2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

The invention includes methods of treating disorders wherein agonistic activity of Klotho protein and FGF are desirable. Examples of such methods of the invention include, but are not limited to age-related condition or metabolic disorders.

The invention includes methods for treating or preventing an age-related condition in an individual. An individual in need of treatment is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat or prevent the age-related condition. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide is coadministered with a pharmacologically effective dose of heparin. Age-related conditions include sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke,

diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide contains at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein. In a particular embodiment, a Klotho fusion protein containing at least one extracellular domain of alpha Klotho protein and fibroblast growth factor 23 is administered to an individual in need of treatment for muscle wasting.

The invention is also directed to a method for treating or preventing a metabolic disorder in an individual. An individual in need of treatment is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat the metabolic disorder. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide is coadministered with a pharmacologically effective dose of heparin. The method may be used in the treatment or prevention of Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity. In a particular embodiment, a Klotho fusion protein containing at least one extracellular domain of a beta-Klotho protein and fibroblast growth factor 21 is administered to an individual in need of treatment for a metabolic disorder.

The invention also provides methods for treating or preventing hyperphosphatemia or calcinosis in an individual. An individual in need of treatment is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat hyperphosphatemia or calcinosis. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide is coadministered with a pharmacologically effective dose of heparin. In a particular embodiment, a Klotho fusion protein containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein and fibroblast growth factor 23 is administered to an individual in need of treatment for a hyperphosphatemia or calcinosis.

The invention is also directed to a method for treating or preventing chronic renal disease or chronic renal failure in an individual. An individual in need of treatment is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat chronic renal disease or chronic renal failure. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide is coadministered with a pharmacologically effective dose of heparin. In some embodiments, a Klotho fusion protein

containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein is administered to an individual in need of treatment for chronic renal disease or chronic renal failure.

The invention also includes methods for treating or preventing cancer in an individual. An individual in need of treatment is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat cancer. The method may be used in the treatment or prevention of breast cancer. In some embodiments, the Klotho fusion polypeptide is coadministered with a pharmacologically effective dose of heparin. In some embodiments, a Klotho fusion protein containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein is administered to an individual in need of treatment for cancer.

In methods of treating disorders by administering a pharmaceutical composition containing a Klotho fusion polypeptide, the Klotho fusion polypeptide has at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor. In a particular embodiment, the Klotho fusion protein contains at least one extracellular domain of a beta Klotho protein and fibroblast growth factor 21.

The Klotho fusion polypeptide composition can be administered according to any method of administration known to those of skill in the art and described herein. Preferred methods of administration include subcutaneous or intravenous. Other effective modes of administration are described herein.

### 4.6. Methods of Treatment and Assays for Assessing Efficacy

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat a variety of disorders including an age-related disorder or a metabolic disorder. Without being limited by any particular theory, Klotho/FGF fusion polypeptides may be used to treat disorders in which there is dysregulation of Klotho or FGF. Exemplary disorders include metabolic disorders and age-related disorders. For example, both FGF23 or Klotho knock-out mice display a variety of similar phenotypes including, low physical activity, growth retardation, muscle wasting, skin atrophy, atherosclerosis, short life span, etc. (See Razzaque and Lanske, *J. of Endocrinology*, 194:1-10 (2007), which is herein incorporated by reference).

In particular, Klotho/FGF23 fusion polypeptides of the invention are particularly useful in the treatment of aging-related disorders, including muscle wasting. Without being bound to theory, the ability of Klotho and FGF23 to control mineral (e.g., phosphate and calcium) and vitamin D homeostasis may be the means by which these proteins modulate aging and muscle atrophy.

On the other hand, Klotho/FGF19 fusion polypeptides and Klotho/FGF21 fusion polypeptides of the invention may be used for treating a metabolic disorder. For example, beta-Klotho and FGF19 have been shown to control bile acid homeostasis by regulating cholesterol 7-α-hydroxylase (CYP7A1). A non-limiting example of bile homeostasis disorder is cholestasis. The beta-Klotho and FGF21 have been shown to induce lipolysis in adipocytes and, therefore, reduced fat storage and increased glucose uptake. Non-limiting examples of lipolysis/fat storage disorders are obesity and associated metabolic and cardiovascular diseases.

Based at least in part on the finding that FGF23 is able to stimulate excretion of phosphate in the urine and thereby reduce phosphate levels in the serum, Klotho-FGF23 fusion polypeptides of the invention can be used for treating or preventing hyperphosphatemia or calcinosis in an individual. For example, it has been shown that a homozygous missense mutation in Klotho resulting in a deficiency in Klotho in a patient can cause severe tumoral calcinosis and artery calcification (Ichikawa et al., *J. Clin. Invest.* 117:2684-2691 (2007), which is herein incorporated by reference). An individual is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat or preven hyperphosphatemia or calcinosis. In particular, a Klotho fusion polypeptide containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein and a fibroblast growth factor is useful for treating hyperphosphatemia or calcinosis.

Klotho fusion polypeptides of the invention can also be used for treating or preventing chronic renal disease or chronic renal failure in an individual. For example, it has been shown that Klotho expression is reduced in kidney of patients with chronic renal failure, compared to that in unaffected kidneys (Koh et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 280:1015-1020 (2001), which is herein incorporated by reference). An individual is administered a

pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat or prevent chronic renal disease or chronic renal failure. In particular, a Klotho fusion polypeptide containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein is useful for treating chronic renal disease or chronic renal failure.

Klotho fusion polypeptides of the invention can also be used for treating or preventing cancer in an individual. For example, it has been shown that Klotho expression is reduced in breast cancer tissue, compared to normal breast cancer tissue (Wolf et al., *Oncogene* (2008) advance online publication, which is herein incorporated by reference). An individual is administered a pharmacologically effective dose of a pharmaceutical composition containing the Klotho fusion polypeptide, having at least one extracellular subdomain of a Klotho protein and a fibroblast growth factor so as to treat or prevent cancer or breast cancer. In particular, a Klotho fusion protein containing at least one extracellular domain of an alpha Klotho protein is useful for treating cancer or breast cancer.

Methods for evaluating the efficacy and/or determining the effective dose of a Klotho fusion polypeptide of the invention on an age-related disorder or metabolic disorder include organismal based assays, e.g., using a mammal (e.g., a mouse, rat, primate, or some other non-human), or other animal (e.g., Xenopus, zebrafish, or an invertebrate such as a fly or nematode). The Klotho fusion polypeptide can be administered to the organism once or as a regimen (regular or irregular). A parameter of the organism is then evaluated, e.g., an age-associated parameter. Klotho fusion polypeptides that are of interest result in a change in the parameter relative to a reference, e.g., a parameter of a control organism. Other parameters (e.g., related to toxicity, clearance, and pharmacokinetics) can also be evaluated.

The Klotho fusion polypeptide of the invention may be evaluated using an animal that has a particular disorder, e.g., a disorder described herein, e.g., an age-related disorder, a metabolic disorder. These disorders can also provide a sensitized system in which the test polypeptide's effects on physiology can be observed. Exemplary disorders include: denervation, disuse atrophy; metabolic disorders (e.g., disorder of obese and/or diabetic animals such as db/db mouse and ob/ob mouse); cerebral, liver ischemia; cisplatin/taxol/vincristine models; various tissue (xenograph) transplants; transgenic bone

models; pain syndromes (include inflammatory and neuropathic disorders); Paraquat, genotoxic, and oxidative stress models; and tumor I models.

For measuring an age-related disorder, the animal model can be an animal that has an altered phenotype when calorically restricted. For example, F344 rats provide a useful assay system for evaluating a Klotho fusion polypeptide. When calorically restricted, F344 rats have a 0 to 10% incidence of nephropathy. However, when fed ad libitum, they have a 60 to 100% incidence of nephropathy.

To evaluate a Klotho fusion polypeptide of the invention, it is administered to the animal (e.g., an F344 rat or other suitable animal) and a parameter of the animal is evaluated, e.g., after a period of time. The animal can be fed ad libitum or normally (e.g., not under caloric restriction, although some parameters can be evaluated under such conditions). Typically, a cohort of such animals is used for the assay. Generally, a test polypeptide can be indicated as favorably altering lifespan regulation in the animal if the test polypeptide affects the parameter in the direction of the phenotype of a similar animal subject to caloric restriction. Such test polypeptides may cause at least some of the lifespan regulatory effects of caloric restriction, e.g., a subset of such effects, without having to deprive the organism of caloric intake.

The parameter to be tested may be an age-associated or disease associated parameter, e.g., a symptom of the disorder associated with the animal model. For example, the test polypeptide can be administered to a SH Rat, and blood pressure is monitored. A test polypeptide that is favorably indicated can cause an amelioration of the symptom relative to a similar reference animal not treated with the polypeptide. Other parameters relevant to a disorder or to aging can include: antioxidant levels (e.g., antioxidant enzyme levels or activity), stress resistance (e.g., paraquat resistance), core body temperature, glucose levels, insulin levels, thyroid-stimulating hormone levels, prolactin levels, and leutinizing hormone levels.

To measure the effectiveness of the polypeptides of the invention for treating an age-related disorder, an animal having decreased Klotho expression may be used, e.g., mouse with a mutant Klotho; See Kuro, et al. Nature, 390; 45 (1997) and U.S. Pub. No. 2003/0119910, both of which are herein incorporated by reference in their entirety. For example, the test polypeptide is administered to the mutant mouse and age-related parameters are monitored. A

test polypeptide that is favorably indicated can cause an amelioration of the symptom relative to a similar reference animal not treated with the polypeptide. A parameter relevant to a metabolic disorder or to aging can be assessed by measurement of body weight, examination on the acquisition of reproductive ability, measurement of blood sugar level, observation of life span, observation of skin, observation of motor functions such as walking, and the like. The assessment can also be made by measurement of thymus weight, observation of the size of calcified nodules formed on the inner surface of thoracic cavity, and the like. Further, quantitative determination of mRNA for the Klotho gene or Klotho protein is also useful for the assessment.

Still other in vivo models and organismal assays include evaluating an animal for a metabolic parameter, e.g., a parameter relevant to an insulin disorder, type II diabetes. Exemplary metabolic parameters include: glucose concentration, insulin concentration, and insulin sensitivity.

Another exemplary system features tumors, e.g., in an animal model. The tumors can be spontaneous or induced. For example, the tumors can be developed from cells that have a variety of genetic constitutions, e.g., they can be p53+ or p53-. It is also possible to use organisms that an autoimmune disorder, e.g., an NZB mouse, which is predisposed to SLE. To evaluate features of bone disease, it is possible, for example, to use an animal that has an ovariectomy as a model,. e.g., for osteoporosis. Similarly, for joint disease, the model can be based on adjuvant arthritis (e.g., mice can be immunized with cartilage proteoglycans, high mobility group proteins, streptococcal cell wall material, or collagens); for kidney disease, kd/kd mice can be used. Animal models of cognition, particularly learning and memory are also available. Animal models of diabetes and its complications are also available, e.g., the streptozotocin model. Canine models can be used, for example, for evaluating stroke and ischemia.

In assessing whether a test polypeptide is capable of altering life span regulation, a number of age-associated parameters or biomarkers can be monitored or evaluated. Exemplary age associated parameters include: (i) lifespan of the cell or the organism; (ii) presence or abundance of a gene transcript or gene product in the cell or organism that has a biological age dependent expression pattern; (iii) resistance of the cell or organism to stress; (iv) one so or more metabolic parameters of the cell or organism (exemplary parameters

include circulating insulin levels, blood glucose levels; fat content; core body temperature and so forth); (v) proliferative capacity of the cell or a set of cells present in the organism; and (vi) physical appearance or behavior of the cell or organism.

The term "average lifespan" refers to the average of the age of death of a cohort of organisms. In some cases, the "average lifespan" is assessed using a cohort of genetically identical organisms under controlled environmental conditions. Deaths due to mishap are discarded. Where average lifespan cannot be determined (e.g., for humans) under controlled environmental conditions, reliable statistical information (e.g., from actuarial tables) for a sufficiently large population can be used as the average lifespan.

Characterization of molecular differences between two such organisms, e.g., one reference organism and one organism treated with a Klotho fusion polypeptide can reveal a difference in the physiological state of the organisms. The reference organism and the treated organism are typically the same chronological age. The term "chronological age" as used herein refers to time elapsed since a preselected event, such as conception, a defined embryological or fetal stage, or, more preferably, birth. A variety of criteria can be used to determine whether organisms are of the "same" chronological age for the comparative analysis. Typically, the degree of accuracy required is a function of the average lifespan of a wildtype organism. For example, for the nematode *C. elegans*, for which the laboratory wildtype strain N2 lives an to average of about 16 days under some controlled conditions, organisms of the same age may have lived for the same number of days. For mice, organism of the same age may have lived for the same number of weeks or months; for primates or humans, the same number of years (or within 2, 3, or 5 years); and so forth. Generally, organisms of the same chronological age may have lived for an amount of time within 15, 10, 5, 3, 2 or 1% of the average lifespan of a wildtype organism of that species. Preferably, the organisms are adult organisms, e.g., the organisms have lived for at least an amount of time in which the average wildtype organism has matured to an age at which it is competent to reproduce.

The organismal screening assay can be performed before the organisms exhibit overt physical features of aging. For example, the organisms may be adults that have lived only 10, 30, 40, 50, 60, or 70% of the average lifespan of a wildtype organism of the same species. Age-associated changes in metabolism, immune competence, and chromosomal structure

have been reported. Any of these changes can be evaluated, either in a test subject (e.g., for an organism based assay) , or for a patient (e.g., prior, during or after treatment with a therapeutic described herein.

A marker associated with caloric restriction can also be evaluated in a subject organism of a screening assay (or a treated subject). Although these markers may not be age-associated, they may be indicative of a physiological state that is altered when the Klotho pathway is modulated. The marker can be an mRNA or protein whose abundance changes in calorically restricted animals. WO01/12851 and U.S. Patent No. 6,406, 853 describe exemplary markers. Cellular models derived from cells of an animal described herein or analogous to an animal model described herein can be used for a cell-based assay.

Models for evaluating the effect of a test polypeptide on muscle atrophy include: 1) rat medial gastrocnemius muscle mass loss resulting from denervation, e.g., by severing the right sciatic nerve at mid-thigh; 2) rat medial gastrocnemius muscle mass loss resulting from immobilization, e.g., by fixed the right ankle joint at 90 degrees of flexion; 3) rat medial gastrocnemius muscle mass loss resulting from hind limb suspension; (see, e.g., U.S. 2003-0129686); 4) skeletal muscle atrophy resulting from treatment with the cachectic cytokine, interleukin-1 (IL-1) (P. H. Cooney, S. R. Kimball, T. C. Vary, *Shock* 7, 1-16 (1997)); and 5) skeletal muscle atrophy resulting from treatment with the glucocorticoid, dexamethasone (A. L. Goldberg, *J Biol Chem* 244, 3223-9 (1969).)

Exemplary animal models for AMD include: laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration Bora *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.* U S A., 100:2679-84 (2003); a transgenic mouse expressing a mutated form of cathepsin D resulting in features associated with the "geographic atrophy" form of AMD (Rakoczy *et al., Am. J. Pathol.*, 161:1515-24 (2002)); and a transgenic mouse over expressing VEGF in the retinal pigment epithelium resulting in CNV. Schwesinger *et al., Am. J. Pathol.* 158:1161-72 (2001).

Exemplary animal models of Parkinson's disease include primates rendered Parkinsonian by treatment with the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4 phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) (see, e.g., U.S. Patent Publication No. 20030055231 and Wichmann *et al., Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991:199-213 (2003); 6-hydroxydopamine-lesioned rats (e.g., Lab. Anim. Sci.,49:363-71 (1999)) ; and transgenic invertebrate models (e.g., Lakso *et al., J. Neurochem.* 86:165-72 (2003) and Link, *Mech. Ageing Dev.*, 122:1639-49 (2001)).

Exemplary molecular models of Type II diabetes include: a transgenic mouse having defective Ikx-2.2 or Ikx-6.1; (U.S. Patent No. 6,127,598); Zucker Diabetic Fatty fa/fa (ZDF) rat. (U.S. Patent No. 6,569,832); and Rhesus monkeys, which spontaneously develop obesity and subsequently frequently progress to overt type 2 diabetes (Hotta *et al., Diabetes*, 50:1126-33 (2001); and a transgenic mouse with a dominant-negative IGF-I receptor (KR-IGF-IR) having Type 2 diabetes-like insulin resistance.

Exemplary animal and cellular models for neuropathy include: vincristine induced sensory-motor neuropathy in mice (U.S. Patent No. 5,420,112) or rabbits (Ogawa *et al., Neurotoxicology*, 21:501-11 (2000)); a streptozotocin (STZ)-diabetic rat for study of autonomic neuropathy (Schmidt *et al., Am. J. Pathol.*, 163:21-8 (2003)); and a progressive motor neuropathy (pmn) mouse (Martin *et al., Genomics*, 75:9-16 (2001)).

Exemplary animal models of hyperphosphatemia or tumoral calcinosis include Klotho knockout mice and FGF23 knockout mice (Yoshida et al., *Endocrinology* 143:683-689 (2002)).

Exemplary animal models of chronic renal disease or chronic renal failure include COL4A3+/-mice (Beirowski et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 17:1986-1994 (2006)).

Exemplary animal models of cancer include the transplantation or implantation of cancer cells or tissue into nude mice, as is known in the art (Giovanella et al., *Adv. Cancer Res.* 44:69-120 (1985)). For example, animal models of breast cancer include nude mice transplanted or implanted with breast cancer cells or tissue (e.g., Yue et al., *Cancer Res.* 54:5092-5095 (1994); Glinsky et al., *Cancer Res.* 56:5319-5324 (1996); Visonneau *Am. J. Path.* 152:1299-1311 (1998)).

The compositions can be administered to a subject, e.g., an adult subject, particularly a healthy adult subject or a subject having an age-related disease. In the latter case, the method can include evaluating a subject, e.g., to characterize a symptom of an age-related disease or other disease marker, and thereby identifying a subject as having a neurodegenerative disease, e.g., Alzheimer's or an age-related disease or being pre-disposed to such a disease.

Skeletal Muscle Atrophy

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat skeletal muscle atrophy. Muscle atrophy includes numerous neuromuscular, metabolic, immunological and neurological disorders and diseases

as well as starvation, nutritional deficiency, metabolic stress, diabetes, aging, muscular dystrophy, or myopathy. Muscle atrophy occurs during the aging process. Muscle atrophy also results from reduced use or disuse of the muscle. Symptoms include a decline in skeletal muscle tissue mass. In human males, muscle mass declines by one-third between the ages of 50 and 80. Some molecular features of muscle atrophy include the upregulation of ubiquitin ligases, and the loss of myofibrillar proteins (Furuno et al. , *J. Biol. Chem.*, 265:8550-8557, 1990). The breakdown of these proteins can be followed, e.g., by measuring 3-methyl-histidine production, which is a specific constituent of actin, and in certain muscles of myosin (Goodman, Biochem. J. 241:121-12, 1987 and Lowell, et al., Metabolism, 35:1121-112, 1986; Stein and Schluter, *Am. J. Physiol. Endocrinol.Metab.* 272: E688-E696, 1997). Release of creatine kinase (a cell damage marker) (Jackson, et al., Neurology, 41: 101 104, 1991) can also be indicative.

Non-insulin-dependent Diabetes

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat Non-insulin-dependent Diabetes. Non-insulin-dependent Diabetes is also called "adult onset" diabetes and Type 2 diabetes. Type 2 diabetes also includes "non-obese type 2" and "obese type 2." Type II diabetes can be characterized by (1) reduced pancreatic-beta-islet-cell secretion of insulin such that less than necessary amounts of insulin are produced to keep blood glucose levels in balance and/or (2) "insulin resistance," wherein the body fails to respond normally to insulin. (U.S. Patent No. 5,266,561 and U.S. Patent No. 6,518,069) . For example, glucose-stimulated insulin levels typically fail to rise above 4.0 nmol/L. (U.S. Patent No. 5,266,561). Exemplary symptoms of Type II diabetes include: hyperglycemia while fasting (U.S. Patent No. 5,266,561); fatigue; excessive thirst; frequent urination; blurred vision; and an increased rate of infections. Molecular indications of Type II diabetes include islet amyloid deposition in the pancreases.

Neuropathy

Neuropathy can include a central and/or peripheral nerve dysfunction caused by systemic disease, hereditary condition or toxic agent affecting motor, sensory, sensorimotor or autonomic nerves. (see, e.g., US Patent Application No. 20030013771). Symptoms can vary

depending upon the cause of the nerve damage and the particular types of nerves affected. For example, symptoms of motor neuropathy include clumsiness in performing physical tasks or as muscular weakness, exhaustion after minor exertion, difficulty in standing or walking and attenuation or absence of a neuromuscular reflex. (U.S. Patent Application No. 20030013771) symptoms of autonomic neuropathy include constipation, cardiac irregularities and attenuation of the postural hypotensive reflex. (U.S. Patent Application No. 20030013771), symptoms of sensory neuropathy include pain and numbness; tingling in the hands, legs or feet; and extreme sensitivity to touch, and symptoms of retinopathy include blurred vision, sudden loss of vision, black spots, and flashing lights.

Alzheimer's Disease

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat Alzheimer's Disease (AD). Alzheimer's Disease is a complex neurodegenerative disease that results in the irreversible loss of neurons. It provides merely one example of a neurodegenerative disease that is also an age-related condition. Clinical hallmarks of Alzheimer's Disease include progressive impairment in memory, judgment, orientation to physical surroundings, and language. Neuropathological hallmarks of AD include region-specific neuronal loss, amyloid plaques, and neurofibrillary tangles. Amyloid plaques are extracellular plaques containing the amyloid peptide (also known as Ap, or Ap42), which is a cleavage product of the, 8-amyloid precursor protein (also known as APP). Neurofibrillary tangles are insoluble intracellular aggregates composed of filaments of the abnormally hyperphosphorylated microtubule-associated protein, taut Amyloid plaques and neurofibrillary tangles may contribute to secondary events that lead to neuronal loss by apoptosis (Clark and Karlawish, *Ann. Intern. Med.* 138(5):400-410 (2003). For example, p-amyloid induces caspase-2-dependent apoptosis in cultured neurons (Troy *et al. J Neurosci.* 20(4):1386-1392). The deposition of plaques in viva may trigger apoptosis of proximal neurons in a similar manner.

A variety of criteria, including genetic, biochemical, physiological, and cognitive criteria, can be used to evaluate AD in a subject. Symptoms and diagnosis of AD are known to medical practitioners. Some exemplary symptoms and markers of AD are presented below. Information about these indications and other indications known to be associated with AD can

be used as an "AD-related parameter." An AD related parameter can include qualitative or quantitative information. An example of quantitative information is a numerical value of one or more dimensions, e.g., a concentration of a protein or a tomographic map. Qualitative information can include an assessment, e.g., a physician's comments or a binary ("yes"/"no") and so forth. An AD-related parameter includes information that indicates that the subject is not diagnosed with AD or does not have a particular indication of AD, e.g., a cognitive test result that is not typical of AD or a genetic APOE polymorphism not associated with AD.

Progressive cognitive impairment is a hallmark of AD. This impairment can present as decline in memory, judgment, decision making, orientation to physical surroundings, and language (Hussbaum and Ellis, *New Eng J. Med.* 348(14):1356 35 1364 (2003)). Exclusion of other forms of dementia can assist in making a diagnosis of AD. Neuronal death leads to progressive cerebral atrophy in AD patients. Imaging techniques (e.g., magnetic resonance imaging, or computer assisted tomography) can be used to detect AD-associated lesions in the brain and/or brain atrophy.

AD patients may exhibit biochemical abnormalities that result from the pathology of the disease. For example, levels of tau protein in the cerebrospinal fluid is elevated in AD patients (Andreasen, N. *et al. Arch Neurol.* 58:349-350 (2001)).

Levels of amyloid beta 42 (A,B42) peptide can be reduced in CSF of AD patients. Levels of Ap42 can be increased in the plasma of AD patients (Ertekein-Taner, N., *et al. Science* 290:2303 2304 (2000)). Techniques to detect biochemical abnormalities in a sample from a subject include cellular, immunological, and other biological methods known in the art. For general guidance, see, e.g., techniques described in Sambrook & Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3r Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (2001), Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y. (1989), (Harrow, E. and Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), and updated editions thereof.

For example, antibodies, other immunoglobulins, and other specific binding ligands can be used to detect a biomolecule, e.g., a protein or other antigen associated with AD. For example, one or more specific antibodies can be used to probe a sample. Various formats are possible, e.g., ELISAs, fluorescence-based assays, Western blots, and protein arrays. Methods

of producing polypeptide arrays are described in the art, e.g., in De Wildt et al. (2000). *Nature Biotech.* 18, 989-994; Lucking et al. (1999). *Anal. Biochem.* 270, 103-111; Ge, H. (2000). *Nucleic Acids Res.* 28, e3, I-VII; MacBeath, G., and Schreiber, S.L. (2000). *Science* 289, 1760 to 1 763; and WO 99/5 1 773A1.

In one assay, a non-human animal model of AD (e.g., a mouse model) is used, e.g., to evaluate a polypeptide or a therapeutic regimen. For example, U.S. Patent No. 6,509,515 describes one such model animal which is naturally able to be used with learning and memory tests. The animal expresses an amyloid precursor protein (APP) sequence at a level in brain tissues such that the animal develops a progressive neurologic disorder within a short period of time from birth, generally within a year from birth, preferably within 2 to 6 months, from birth. The APP protein sequence is introduced into the animal, or an ancestor of the animal, at an embryonic stage, preferably the one cell, or fertilized oocyte, stage, and generally not later than about the 8-cell stage. The zygote or embryo is then developed to term in a pseudo-pregnant as foster female. The amyloid precursor protein genes are introduced into an animal embryo so as to be chromosomally incorporated in a state which results in super endogenous expression of the amyloid precursor protein and the development of a progressive neurologic disease in the cortico-limbic areas of the brain, areas of the brain which are prominently affected in progressive neurologic disease states such as AD. The gliosis and clinical manifestations in affected transgenic animals model neurologic disease. The progressive aspects of the neurologic disease are characterized by diminished exploratory and/or locomotor behavior and diminished deoxyglucose uptake/utilization and hypertrophic gliosis in the cortico-limbic regions of the brain. Further, the changes that are seen are similar to those that are seen in some aging animals. Other animal models are also described in US 5,387,742; 5,877,399; 6,358,752; and 6, 187,992.

Parkinson's Disease

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat Parkinson's Disease. Parkinson's disease includes neurodegeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra resulting in the degeneration of the nigrostriatal dopamine system that regulates motor function. This pathology, in turn, leads to motor dysfunctions.(see, e.g., and Lotharius *et al., Nat. Rev.*

*Neurosci.*, 3:932-42 (2002)). Exemplary motor symptoms include: akinesia, stooped posture, gait difficulty, postural instability, catalepsy, muscle rigidity, and tremor. Exemplary non-motor symptoms include: depression, lack of motivation, passivity, dementia and gastrointestinal dysfunction (see, e. g., Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991:1-14 (2003) and Pfeiffer, *Lancet Neurol.*, 2:107-16 (2003)) Parkinson's has been observed in 0.5 to 1 percent of persons 65 to 69 years of age and 1 to 3 percent among persons 80 years of age and older. (see, e.g., Nussbaum *et al., N. Engl. J. Med.*, 348:1356-64 (2003)). Molecular markers of Parkinson's disease include reduction in aromatic L amino acid decarboxylase (AADC) (see, e.g., US App.. No. 20020172664); and loss of dopamine content in the nigrostriatal neurons (see, e.g., Fahn, Ann. *N.Y. Acad. Sci.*, 991:1-14 (2003) and Lotharius et al., Nat. Rev. Neurosci., 3:932-42 (2002)). In some familial cases, PD is linked to mutations in single genes encoding alpha-synuclein and parkin (an E3 ubiquitin ligase) proteins. (e.g., Riess et al., J. Neurol. 250 Suppl 1:13 10 (2003) and Nussbaum et al., N. Engl. J. Med., 348:1356-64 (2003)). A missense mutation in a neuron-specific C-terminal ubiquitin hydrolase gene is also associated with Parkinson's. (e.g., Nussbaum et al. , N. Engl. J. Med., 348:1356-64 (2003))

Huntington's Disease

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat Huntington's Disease. Methods for evaluating the efficacy and/or determining the effective dose of a Klotho fusion polypeptide on Huntington's Disease include organismal based assays, e.g., using a mammal (e.g., a mouse, rat, primate, or some other non-human), or other animal (e.g., Xenopus, zebrafish, or an invertebrate such as a fly or nematode). A number of animal model system for Huntington's disease are available. See, e.g., Brouillet, Functional *Neurology* 15(4): 239-251 (2000); Ona *et al. Nature* 399: 263-267 (1999), Bates *et al. Hum Mol Genet.* 6(10):1633-7 (1997); Hansson *et al. J. of Neurochemistry* 78: 694-703; and Rubinsztein, D. C., *Trends in Genetics*, Vol. 15, No. 4, pp. 202-209 (a review on various animal and non-human models of HD).

An example of such an animal model is the transgenic mouse strain is the R6/2 line (Mangiarini et al. Cell 87: 493-506 (1996)). The R6/2 mice are transgenic Huntington's disease mice, which over-express exon 1 of the human HD gene (under the control of the endogenous promoter). The exon 1 of the R6/2 human HD gene has an expanded

CAG/polyglutamine repeat lengths (150 CAG repeats on average). These mice develop a progressive, ultimately fatal neurological disease with many features of human Huntington's disease. Abnormal aggregates, constituted in part by the N terminal part of Huntingtin (encoded by HD exon 1), are observed in R6/2 mice, both 45 in the cytoplasm and nuclei of cells (Davies *et al. Cell* 90: 537-548 (1997)). For example, the human Huntingtin protein in the transgenic animal is encoded by a gene that includes at least 55 CAG repeats and more preferably about 150 CAG repeats. These transgenic animals can develop a Huntington's disease-like phenotype.

These transgenic mice are characterized by reduced weight gain, reduced lifespan and motor impairment characterized by abnormal gait, resting tremor, hindlimb clasping and hyperactivity from 8 to 10 weeks after birth (for example the R6/2 strain; see Mangiarini et al. *Cell* 87: 493-506 (1996)). The phenotype worsens progressively toward hypokinesia. The brains of these transgenic mice also demonstrate neurochemical and histological abnormalities, such as changes in neurotransmitter receptors (glutamate, dopaminergic), decreased concentration of N-acetylaspartate (a marker of neuronal integrity) and reduced striatum and brain size. Accordingly, evaluating can include assessing parameters related to neurotransmitter levels, neurotransmitter receptor levels, brain size and striatum size. In addition, abnormal aggregates containing the transgenic part of or full-length human Huntingtin protein are present in the brain tissue of these animals (e.g., the R6/2 transgenic mouse strain). See, e.g., Mangiarini *et al. Cell* 87: 493-506 (1996), Davies *et al. Cell* 90: 537-548 (1997), Brouillet, Functional Neurology 15(4): 239-251 (2000) and *Cha et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 95: 6480-6485 (1998).

To test the effect of the test polypeptide or known polypeptide described in the application in an animal model, different concentrations of test polypeptide are administered to the transgenic animal, for example by injecting the test polypeptide into circulation of the animal. A Huntington's disease-like symptom may be evaluated in the animal. The progression of the Huntington's disease-like symptoms, e.g., as described above for the mouse model, is then monitored to determine whether treatment with the test polypeptide results in reduction or delay of symptoms. In another assay, disaggregation of the Huntingtin protein aggregates in these animals is monitored. The animal can then be sacrificed and brain slices are obtained. The brain slices are then analyzed for the presence of aggregates containing the

transgenic human Huntingtin protein, a portion thereof, or a fusion protein comprising human Huntingtin protein, or a portion thereof. This analysis can includes, for example, staining the slices of brain tissue with anti-Huntingtin antibody and adding a secondary antibody conjugated with FITC which recognizes the anti-Huntington's antibody (e.g., the anti-Huntingtin antibody is mouse anti-human antibody and the secondary antibody is specific for human antibody) and visualizing the protein aggregates by fluorescent microscopy.

A variety of methods are available to evaluate and/or monitor Huntington's disease. A variety of clinical symptoms and indicia for the disease are known. Huntington's disease causes a movement disorder, psychiatric difficulties and cognitive changes. The degree, age of onset, and manifestation of these symptoms can vary. The movement disorder can include quick, random, dance-like movements called chorea.

Exemplary motor evaluations include: ocular pursuit, saccade initiation, saccade velocity, dysarthria, tongue protrusion, finger tap ability, pronate/supinate, a lo fist-hand-palm sequence, rigidity of arms, bradykinesia, maximal dystonia (trunk, upper and lower extremities), maximal chorea (e.g., trunk, face, upper and lower extremities), gait, tandem walking, and retropulsion. An exemplary treatment can cause a change in the Total Motor Score 4 (TMS-4), a subscale of the UHDRS, e.g., over a one-year period.

Cancer

Methods of the invention which provide administering the Klotho fusion polypeptide to an individual can be used to treat cancer. Cancer includes any disease that is caused by or results in inappropriately high levels of cell division, inappropriately low levels of apoptosis, or both. Examples of cancers include, without limitation, leukemias (e.g., acute leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute myelocytic leukemia, acute myeloblastic leukemia, acute promyelocytic leukemia, acute myelomonocytic leukemia, acute monocytic leukemia, acute erythroleukemia, chronic leukemia, chronic myelocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia), polycythemia vera, lymphoma (Hodgkin's disease, non-Hodgkin's disease), Waldenstrom's macroglobulinemia, heavy chain disease, and solid tumors such as sarcomas and carcinomas (e.g., fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, chordoma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphangioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma, Ewing's tumor, leiomyosarcoma,

rhabdomyosarcoma, colon carcinoma, pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma, sweat gland carcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma, papillary adenocarcinomas, cystadenocarcinoma, medullary carcinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma, nile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma, embryonal carcinoma, Wilm's tumor, cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer, lung carcinoma, small cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, pinealoma, hemangioblastoma, acoustic neuroma, oligodendroglioma, schwannoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, and retinoblastoma). Lymphoproliferative disorders are also considered to be proliferative diseases.

All patents, patent applications, and published references cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety. While this invention has been particularly shown and described with references to embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

## 5. EXAMPLES

### Example 1. Expression and purification of Klotho fusion polypeptides

*Expression of the Klotho fusion polypeptide*

The polypeptides of the invention were made by transiently transfecting HEK293T cells with an expression vector encoding a Klotho fusion polypeptide having the extracellular domain of alpha Klotho and the FGF23 (R179Q) variant. Conditioned media containing expressed polypeptides were generated by transient transfection of the respective expression plasmids for Klotho, FGF23, and the Klotho-FGF23(R179Q) fusion protein. The transfections were performed in 6-well plates using Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Cat # 11668-019). Five hours after transfection, the transfection mix was replaced with 3 ml DMEM plus 1% FBS. Conditioned media were collected 72 hours after the addition of 3 ml DMEM plus 1% FBS. Samples of conditioned medium from various transiently transfected

HEK293T cells were separated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and analyzed by Western blot (Figure 3A) or stained with Coomassie blue (Figure 3B).

SDS-polyacrylamide gel electrophoresis was performed on various samples (lane 1, Control; lane 2, FGF23; lane 3, sKlotho; lanes 4-6, sKlotho-FGF23). Coomassie blue staining revealed the expression of a high, >180 kDa band (Figure 3B, indicated by arrow on the right) that was not present in lanes 1-3, which contained samples that had not been transfected with the vector encoding the Klotho fusion polypeptide. The quality of the Klotho fusion polypeptide secreted into the media was evaluated by Western blot (Figure 3A). An anti-FGF23 rat monoclonal IgG2A (R&D Systems, Cat# MAB26291) was used as the primary antibody to detect the Klotho fusion polypeptides by Western blot. The Western blot confirmed that the additional bands observed in the Coomassie stained gels were Klotho fusion polypeptides. The Western blot confirmed that the Klotho fusion polypeptides had the expected molecular weight for the Klotho fusion polypeptide. This analysis shows the expression of the Klotho-FGF23(P179Q) fusion protein.

*Purification of the Klotho fusion polypeptide*

The polypeptides of the invention were purified from conditioned media from a culture of HEK293T cells transiently transfected with an expression vector encoding a Klotho fusion polypeptide having the extracellular domain of alpha Klotho and the FGF23 P179Q variant. To generate conditioned medium, an expression vector encoding sKlotho-FGF23-6xHis was transfected (500 µg DNA in 18 ml of OptiMEM 1 (GIBCO, Cat #11058) mixed with 18 ml of 2 µg/ml polyethlinimine (PEI) into HEK293 cells grown in suspension in expression medium (464 ml of HEK293T cells at $10^6$ cells/ml in Freestype 293 expression medium (GIBCO, Cat #12338)). After transfection, the culture was allowed to grow (120 hours; 37°C in a 5% $CO_2$ incubator; shaking at 125 rpm). At the end of incubation, conditioned medium was harvested by centrifugation (1000 rpm for five minutes). The conditioned medium was then applied to a nickel-agarose column. The sKlotho-FGF23-6xHis bound tightly to the column and was eluted with 50 mM imidazole. The resulting purified material was then dialyzed in PBS to remove imidazole. A sample of the purified sKlotho-FGF23-6xHis was separated by SDS-PAGE (lane 1, purified sKlotho-FGF23-6xHis; lane 2, molecular weight marker) and analyzed by staining with Coomassie blue (Figure 3C). The stained SDS-PAGE gel confirmed that the purified sKlotho-FGF23-6xHis had the

expected molecular weight. The inability to detect bands corresponding to proteins other than full-length sKlotho-FGF23-6xHis in the lane loaded with the purified material also showed that the sKlotho-FGF23-6xHis was purified.

**Example 2. *In vitro* assay assessing the activity of the Klotho fusion polypeptide.**

*Egr-1-luciferase*

The biological activity of the expressed alpha Klotho fusion polypeptide was tested in Egr-1-luciferase reporter assays. Binding of the Klotho fusion polypeptide to the FGF23 receptor resulted in the downstream activation of Egr-1 and the expression of a luciferase reporter regulated by the Egr-1 promoter. The Egr-1-luciferase reporter gene was constructed based on that reported by Urakawa et al. (Nature, 2006, Vol 444, 770-774). HEK293T cells seeded in 48-well poly-D-lysine plate were transfected with the Egr-1-luciferase reporter gene together with a transfection normalization reporter gene (Renilla luciferase). Five hours after transfection of the Egr-1 luciferase reporter gene, the transfection mix was replaced with 3 ml DMEM plus 1% FBS. Conditioned media were collected 72 hours after the addition of 3 ml DMEM plus 1% FBS. Five hours later, the transfection mix was replaced with a sample to be tested for activity. In initial experiments, 50% conditioned medium (alone or containing Klotho, FGF23, Klotho and FGF23, and the Klotho-FGF23(R179Q) fusion protein) and 50% DMEM with 1% FBS in the presence or absence of 20 µg/ml heparin (Sigma, Cat#H8537; dissolved in DMEM as 2 mg/ml stock) were tested in the Egr-1-luciferase reporter assays (Figure 4). Further experiments used defined quantities of the purified polypeptides (Figures 5A and 5B). Cells were lysed 20 hours later in passive lysis buffer (Promega, Cat #E194A) and luciferase activities were determined using Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega, Cat #E2940).

In initial experiments, Klotho fusion polypeptide activity was demonstrated in unfractionated conditioned medium. Using the Egr-1-luciferase reporter gene (Figure 4) these experiments quantified the fold changes in the expression of the luciferase reporter. Conditioned medium containing a combination of FGF23 and the extracellular domain of Klotho protein activated Egr-1-luciferase, but conditioned medium containing only FGF23 or conditioned medium containing only the extracellular domain of Klotho, did not activate Egr-1-luciferase. Conditioned medium containing the fusion protein sKlotho-FGF23(R179Q)

activated the Egr-1-luciferase reporter gene in contrast to conditioned media containing either FGF23 or Klotho alone. In these experiments, conditioned medium containing the fusion protein sKlotho-FGF23(R179Q) activated the Egr-1-luciferase reporter gene significantly better than conditioned medium containing a combination of FGF23 and Klotho. In the presence of heparin, the inductions by conditioned medium containing the fusion protein sKlotho-FGF23(R179Q) and the conditioned medium containing a combination of FGF23 and Klotho were significantly enhanced. Table 1 lists the relative expression of various FGF-Klotho fusion polypeptides in conditioned medium and the relative activity of the unfractionated conditioned medium corresponding to the various FGF-Klotho fusion polypeptides in Egr-1-luciferase reporter assays.

**Table 1. Expression and Activities of sKlotho-FGF23 fusion variants**

| | sKlotho-FGF23 fusion constructs | Expression | Activity in Egr-1-luc reporter gene |
|---|---|---|---|
| 1 | sKlotho-FGF23 | good | yes |
| 2 | IgG sp-sKlotho-FGF23 | good | yes |
| 3 | sKL-D1-FGF23 | good | no |
| 4 | sKL-D2-FGF23 | no | n.a. |
| 5 | s(KL-D1)2-FGF23 | good | no |
| 6 | sKL-D1/D2-FGF23 | no | n.a. |
| 7 | ssKlotho(ΔN-26)-FGF23 | poor | no* |
| 8 | sKLD1-D2(Δ692-965)-FGF23 | poor | no* |
| 9 | sKL-D1-D2(Δ507-798)-FGF23 | poor | no* |
| 10 | FGF23-sKlotho | poor | no* |

* lack of activity may be the result of low expression

Egr-1-luciferase reporter assays were also performed using defined quantities of proteins purified from the conditioned medium, using the purification procedure as described in Example 1. Consistent with previous results using unfractionated conditioned medium containing the expressed polypeptides, treatment with a combination of purified FGF23 and

sKlotho resulted in luciferase reporter activity, but treatment with purified FGF23 alone did not (Figure 5A). The luciferase reporter activity from the combination of purified FGF23 and sKlotho was further dependent on the dose of purified sKlotho, and the effect could be enhanced by the presence of heparin (20 µg/ml). An effect of the sKlotho-FGF23-6xHis fusion polypeptide on luciferase activity could be detected at concentrations as low as about 1.21 nM (1.2 fold change) and at least up to about 19.3 nM (2.4 fold change) in Egr-1-luciferase reporter assays (Figure 5B). The activity of the sKlotho-FGF23-6xHis fusion polypeptide on luciferase activity was significantly enhanced in the presence of heparin (20 µg/ml). In the presence of heparin, the effect of the sKlotho-FGF23-6xHis fusion polypeptide on luciferase activity could be detected at a concentration as low as about 0.6 nM (2.0 fold change). The result showed that purified sKlotho-FGF23-6xHis dose-dependently induced the EGR-1-luc reporter gene, and that treatment with sKlotho-FGF23-6xHis.

**Example 3. *In vitro* assay assessing the effect of the Klotho fusion polypeptide on musle cells.**

The biological effect of the expressed Klotho fusion polypeptide was tested on C2C12 myoblasts. Treatment of C2C12 myoblasts with IGF-1, FGF2, or sKlotho-FGF23 resulted in myotube growth and phosphorylation of signaling proteins. C2C12 myoblasts were seeded at a density of 40,000 cells/well in 6-well poly-D-lysine and fibronectin coated plates in growth medium (3 parts DMEM and 1 part F12), 10% FBS, 1% Glut; 1% P/S; 1% Linolic acid; 0.1% ITS: [insulin (10 mg/ml), transferrin (5.5 mg/ml), and selenium (5 ng/ml)]. After myoblasts reached confluence (3 days), medium was changed into differentiation medium (DMED with 2% horse serum; 1% Glut; 1% P/S).

For the myotube diameter experiments, three days after confluent media was changed into differentiation medium, cells were treated with IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml) or sKlotho-FGF23 (20 nM) in the absence or presence of dexamethasone (100 µM) for 24 hours in differentiation medium. At the end of treatment, cells were fixed with glutaraldehyde (5% in PBS) and multiple fluorescent images were collected. Myotube diameter was measured using the Pipeline Pilot program to determine hypertrophy or atrophy.

For the signaling protein phosphorylation,experiments, three days after confluent media was changed into differentiation medium, cells were starved for four hours with

DMEM without FBS and then treated with IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 ng/ml) or sKlotho-FGF23 (20 nM) in the absence or presence of Rapamycin (40 nM) for 30 min. Cells were lysed in RIPA buffer in the presence of protease and phosphatase inhibitors. Western blot analysis was carried out and membranes were probed with different antibodies as indicated in the figure and developed on X-ray films, which were scanned.

The results of this study showed that sKlotho-FGF23 resulted in an increase in myotube diameter compared to the control and induced C2C12 myotube hypertrophy similar to results for IGF-1 and FGF2 (Figure 5A). In addition, treatment with sKlotho-FGF23, IGF-1, and FGF2 could partially reverse myotube atrophy induced by dexamethasone, based on measurements of myotube diameter. No difference was observed between sKlotho-FGF23 and FGF2 on myotube morphology (measured by thickness of the myotubes) in the absence or presence of dexamethasone. The trophic effects of sKlotho-FGF23, IGF-1, and FGF2 were statistically significant.

Consistent with the effects on C2C12 myotubes, sKlotho-FGF23 fusion protein signaling led to the phosphorylation of p70S6K and ERK, but not AKT or FoxO, in C2C12 myotubes (Figure 5B). The effect of sKlotho-FGF23 on signaling was similar to that of FGF2, but was distinct from that of IGF-1. The extent of ERK phosphorylation by sKlotho-FGF23 was observed to be less than that of IGF-1 or FGF2. The phosphorylation of p70S6K by sKlotho-FGF23 was rapamycin sensitive. In the experiments involving C2C12 cells, heparin was not required to activate signaling. These results show that a sKlotho-FGF23 fusion polypeptide activated signaling in C2C12 myotubes.

What is claimed is:

1. A fusion polypeptide comprising: (a) a polypeptide comprising at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide comprising a fibroblast growth factor.

2. The fusion polypeptide of claim 1, wherein the polypeptide of (a) is operatively linked to the N-terminus of the polypeptide of (b).

3. The fusion polypeptide of claim 1, wherein the polypeptide of (b) is operatively linked to the N-terminus of the polypeptide of (a).

4. The fusion polypeptide of claim 1, 2 or 3, wherein the polypeptide of (a) and the polypeptide of (b) are connected by a polypeptide linker.

5. The fusion polypeptide of claim 4, wherein the polypeptide linker comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, and SEQ ID NO:18.

6. The fusion polypeptide of claim 4, wherein the polypeptide linker comprises at least 1 and up to about 30 repeats of an amino acid sequence selected from the group consisting of: SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, and SEQ ID NO:18.

7. The fusion polypeptide of claim 4, wherein the polypeptide of (a) is connected by a peptide bond to the N-terminus of said polyppetide linker, and the polypeptide of (b) is connected by a peptide bond to the C-terminus of said polypeptide linker.

8. The fusion polypeptide of claim 4, wherein the polypeptide of (a) is connected by a peptide bond to the C-terminus of said polypeptide linker, and the polypeptide of (b) is connected by a peptide bond to the N-terminus of said polypeptide linker.

9. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 8 , wherein the extracellular subdomain of the Klotho protein is a KL-D1 domain or a KL-D2 domain.

10. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 9, wherein the polypeptide of (a) comprises at least two extracellular subdomains of the Klotho protein.

11. The fusion polypeptide of claim 10, wherein the two extracellular subdomains of the Klotho protein are two KL-D1 domains in tandem repeats.

12. The fusion polypeptide of claim 10, wherein the two extracellular subdomains of the Klotho protein are two KL-D2 domains in tandem repeats.

13. The fusion polypeptide of claim 10, wherein the two extracellular subdomains of Klotho protein are a KL-D1 domain and a KL-D2 domain.

14. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 8, wherein the polypeptide of (a) is the extracellular domain of the Klotho protein.

15. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 14, further comprising a signal peptide.

16. The fusion polypeptide of claim 15, wherein the signal peptide is the Klotho signal peptide.

17. The fusion polypeptide of claim 15, wherein the signal peptide is the IgG signal peptide.

18. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 17 that specifically binds to a fibroblast growth factor receptor.

19. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 18, wherein the Klotho protein is alpha-Klotho.

20. The fusion polypeptide of any one of claims 1-18, wherein the Klotho protein is beta-Klotho.

21. The fusion polypeptide of claim 19, wherein the fibroblast growth factor is fibroblast growth factor-23.

22. The fusion polypeptide of claim 19, wherein the fibroblast growth factor is a fibroblast growth factor-23 variant (R179Q).

23. The fusion polypeptide of claim 20, wherein the fibroblast growth factor is fibroblast growth factor-19.

24. The fusion polypeptide of claim 20, wherein the fibroblast growth factor is fibroblast growth factor-21.

25. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 19.

26. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 20.

27. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 40.

28. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence of SEQ ID NO: 41.

29. The fusion polypeptide of claim 1 having the amino acid sequence of SEQ ID NO:19.

30. The fusion polypeptide of claim 1 having the amino acid sequence of SEQ ID NO:20.

31. The fusion polypeptide of claim 1 having the amino acid sequence of SEQ ID NO:40.

32. The fusion polypeptide of claim 1 having the amino acid sequence of SEQ ID NO:41.

33. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 5.

34. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 6.

35. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 7.

36. The fusion polypeptide of claim 1 comprising an amino acid sequence which is 95% or more identical to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO: 35.

37. A pharmaceutical composition comprising the fusion polypeptide of any one of claims 1 – 36 and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A nucleic acid comprising a sequence that encodes the fusion polypeptide of any one of claims 1 – 36.

39. A host cell containing the nucleic acid of claim 38.

40. A vector comprising the nucleic acid of claim 38.

41. A method for treating or preventing an age-related condition in an individual, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a fusion polypeptide comprising: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor.

42. The method of claim 41, wherein the age-related condition is selected from the group consisting of sarcopenia, skin atrophy, muscle wasting, brain atrophy, atherosclerosis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, osteoporosis, osteoarthritis, immunologic incompetence, high blood pressure, dementia, Huntington's disease, Alzheimer's disease, cataracts, age-related macular degeneration, prostate cancer, stroke, diminished life expectancy, memory loss, wrinkles, impaired kidney function, and age-related hearing loss.

43. The method of claim 41, wherein the Klotho protein is alpha Klotho protein.

44. The method of claim 42, wherein the age-related condition is muscle wasting, the Klotho protein is alpha Klotho protein, and the fibroblast growth factor is fibroblast growth factor 23.

45. A method for treating or preventing a metabolic disorder in an individual, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a fusion polypeptide, comprising: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor.

46. The method of claim 45, wherein the metabolic disorder is selected from the group consisting of Type II Diabetes, Metabolic Syndrome, hyperglycemia, and obesity.

47. The method of claim 45, wherein the fusion polypeptide comprises: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a beta-Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor 21.

48. A method for treating or preventing hyperphosphatemia or calcinosis in an individual, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a fusion polypeptide, comprising: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor.

49. The method of claim 48, wherein the fusion polypeptide comprises: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of an alpha Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor 23.

50. A method for treating or preventing chronic renal disease or chronic renal failure in an individual, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a fusion polypeptide, comprising: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor.

51. The method of claim 50, wherein the Klotho protein is alpha Klotho protein.

52. A method for treating or preventing cancer in an individual, comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a fusion polypeptide, comprising: (a) a polypeptide that comprises at least one extracellular subdomain of a Klotho protein; and (b) a polypeptide that comprises a fibroblast growth factor.

53. The method of claim 52, wherein the cancer is breast cancer.

54. The method of claim 52, wherein the Klotho protein is an alpha Klotho protein.

55. The fusion polypeptide of any one of claims 1 – 36, wherein the Klotho protein is a human Klotho protein.

56. The pharmaceutical composition of claim 37, further comprising heparin.

57. The method of any one of claims 41-54, further comprising administering a therapeutically effective dose of heparin.

58. The method of any one of claims 41-54, wherein said individual is a human.

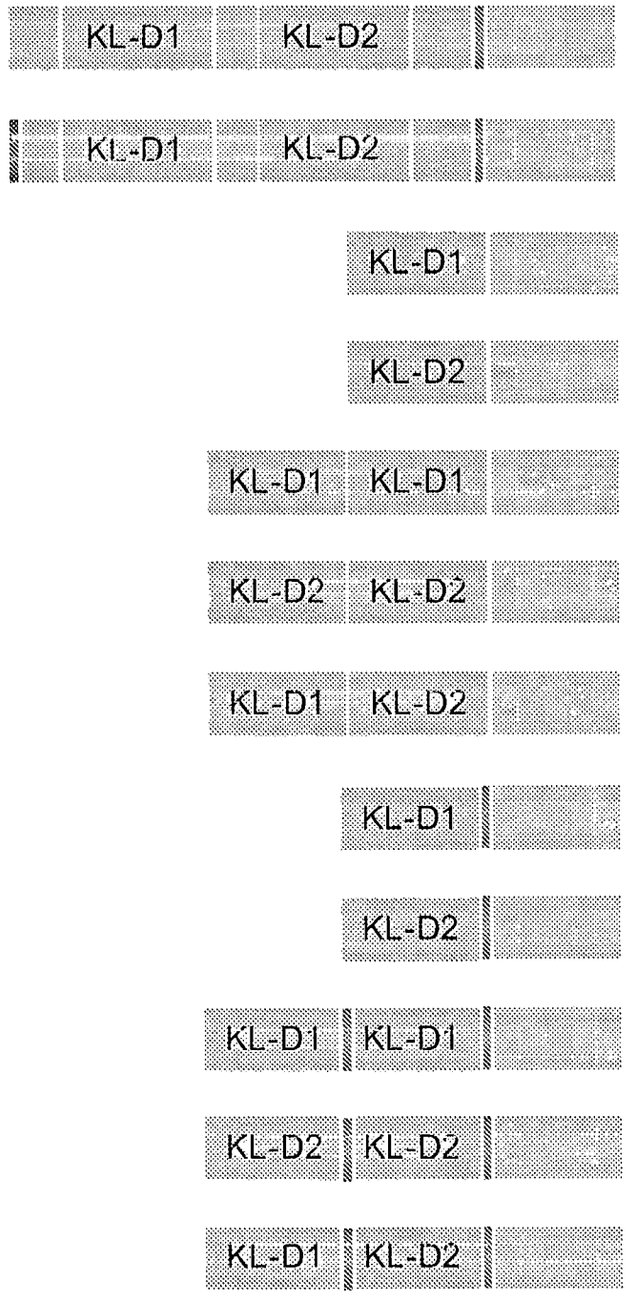
59. The fusion polypeptide of any one of claim 1-36 for use in medicine.

60. The fusion polypeptide of any one of claim 1-36 for use in treating or preventing muscle atrophy.

61. A method of treating or preventing muscle atrophy comprising (consisting essentially of, or consisting of) administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising a soluble Klotho protein of SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:44, or SEQ ID NO:45.

62. A method of treating or preventing muscle atrophy comprising (consisting essentially of, or consisting of) administering to an individual in need thereof a therapeutically effective dose of a pharmaceutical composition comprising (1) a soluble Klotho protein of SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:44, or SEQ ID NO:45, and (2) a linker.

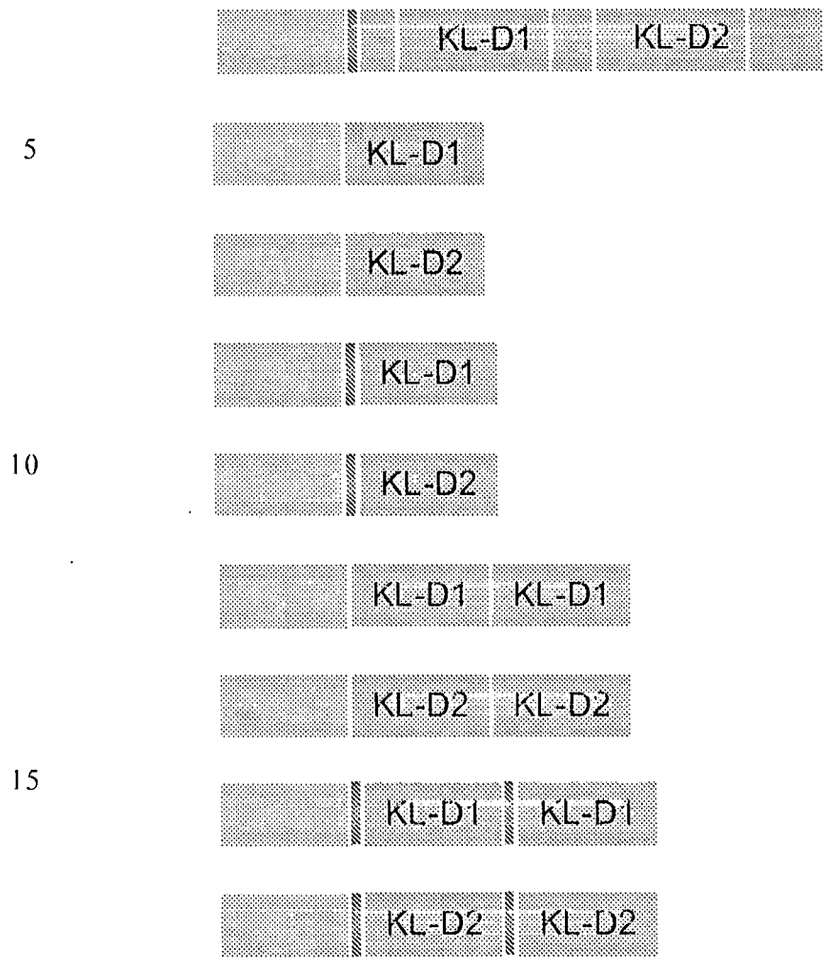
**Figure 1**




: Klotho (extracellular domain) or active fragment of Klotho;

: FGF23 (E179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; : linker; : IgG signal peptide.

**Figure 1 (continued)**




: Klotho (extracellular domain) or active fragment of Klotho;

: FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; : linker; : IgG signal peptide.

**Figure 2**

**Human Klotho nucleic acid sequence (NM_004795) (SEQ ID NO: 1)**
Protein coding region: 9-3047

```
   1 cgcgcagcat gcccgccagc gccccgccgc gccgccccgc gccgccgccg ccgtcgctgt
  61 cgctgctgct ggtgctgctg ggcctgggcg gccgccgcct gcgtgcggag ccgggcgacg
 121 gcgcgcagac ctgggcccgt ttctcgcggc ctcctgcccc cgaggccgcg ggcctctttc
 181 agggcacctt ccccgacggc ttcctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg
 241 gcggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctggga tacgttcacc caccaccccc
 301 tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tgccgctgc
 361 agccccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg
 421 cgctgcgcga gctcggggtc actcactacc gcttctccat ctcgtgggcg cgagtgctcc
 481 ccaatggcag cgcgggcgtc cccaaccgcg aggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg
 541 agcggctgcg ggagctgggc gtgcagcccg tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc
 601 agcgcctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaaccgcgc cctggccgac cacttcaggg
 661 attacgcgga gctctgcttc cgccacttcg gcggtcaggt caagtactgg atcaccatcg
 721 acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc ccccggcatcc
 781 ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag
 841 tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc
 901 taagctctca ctggatcaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa
 961 aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaaccccgt atttattgat ggtgactatc
1021 ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa
1081 agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggacccacc ttgagttttc
1141 aacttttgga ccctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc
1201 tttcctggat tgaccttgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt
1261 ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagttca
1321 tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tataccgcat
1381 ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct
1441 atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc
1501 aaaagctgat agagaaaaat ggcttcccta ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga
1561 catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccactc
1621 tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta
1681 ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca
1741 tccagcccca gatcgcttta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg
1801 actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt
1861 actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccccagtg gtggccctgt
1921 ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg
1981 agaacccctа cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg
2041 gccatcacgt caagctttgg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca
2101 gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt
2161 ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaaactg
2221 cctgcccttt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg
2281 gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc
2341 tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttcactga agatgaaaaa aagctaatcc
2401 agggtacctt tgacttttтg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa
2461 aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt
2521 ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgccctgggg gttgcgcaaa gtgctgaact
2581 ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg
2641 ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag
2701 ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta
2761 acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca
2821 aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa
2881 ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca
2941 cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctatttтt tgcttctatt atttctctct
3001 cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt
```

```
3061 tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc
3121 taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt
3181 atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg
3241 cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac
3301 acactaacaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttgtg cagaaatttg
3361 aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga
3421 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc
3481 cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg
3541 gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc
3601 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat
3661 tatggaaatg tgtatttttat atgatttttg aggtcctgtc taaaccctgt gtccctgagg
3721 gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagtatc
3781 tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg
3841 tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat
3901 gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga
3961 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgacact
4021 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa
4081 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc
4141 tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac
4201 tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat
4261 gcccctaaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct
4321 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg
4381 ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta taataatata ctgtactata taatatatca
4441 tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg
4501 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt
4561 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa
4621 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg
4681 tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg
4741 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt
4801 ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttcttattaa
4861 tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact
4921 gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca
4981 acttttgcc ttctttcata atc
```

## Klotho amino acid sequence (NP_004786) (SEQ ID NO: 2)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA PEAAGLFQGT
  61 FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA
 121 TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL
 181 RELGVQPVVT LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
 241 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP DFTESEKKFI
 361 KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS
 421 GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD
 481 FLSQDKMLLP KSSALFYQKL IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ
 541 FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 661 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA WHVYNEKFRH
 721 AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ
 781 RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN
 841 SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS NGFPGPETLE
 961 RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLLAFIAFLF FASIISLSLI FYYSKKGRRS YK
```

**beta-Klotho nucleic acid sequence (NM_175737) (SEQ ID NO: 3)**
Protein coding region: 98-3232

```
   1 atcctcagtc tcccagttca agctaatcat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac
  61 tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg
 121 atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa
 181 tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg
 241 agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac
 301 tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaact ttttctgggg
 361 tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc
 421 tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag
 481 tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt
 541 ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa
 601 cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgctta gaaacattga
 661 acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg
 721 gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat
 781 gtttggggac cytgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca
 841 tgygtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac
 901 tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg cataactaca acacacattt
 961 ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa
1021 ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg
1081 atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt
1141 gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga
1201 tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaat
1261 gggacaaaat gtttcactta atttaagaga agcgctgaac tggattaaac tggaatacaa
1321 caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga
1381 agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag
1441 gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctggtct ctcctggatg gctttgaatg
1501 gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa
1561 agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt
1621 ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctcctgggg
1681 tgtcactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc
1741 tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag
1801 gctgaaaaca cgacccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat
1861 gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtccttcc
1921 cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag
1981 tgaggggctg aagcttggca tctccgcgat ggtcaccctg tattatccga cccacgccca
2041 cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga
2101 ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg gyggacctgg tgaagctctg
2161 gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac
2221 ctacggggcg gcgcacaacc tgctggtggc ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg
2281 gcagttcagg ccctcacagc gcgggggcgt gtcgctgtcg ctgcacgcgg actgggcgga
2341 acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcggcc gagcgcttcc tgcagttcga
2401 gatcgcctgg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac tacccccgcg ccatgaggga
2461 atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcaccga
2521 ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac
2581 taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca
2641 gtttctgcag gacatcaccc gcctgagctc ccccacgcgc ctggctgtga ttcctgtggg
2701 ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac
2761 cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg
2821 gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta
2881 ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttggattct tcacatctga
2941 ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagtg atcagcagca ggggcttccc
3001 ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg
3061 cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccaccct
3121 ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc
```

```
3181 aaaaaactta caacacatac cattaaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct
3241 gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc
```

**beta-Klotho amino acid sequence (NP_783864) (SEQ ID NO: 4)**

```
   1 mkpgcaagsp gnewiffstd eittryrntm sngglqrsvi lsalillrav tgfsgdgrai
  61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgq fpcdfswgvt esvlkpesva
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrlk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
 661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekshp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgfpfe nsssrcsqtq entectvclf lvqkkplifl gccffstlvl llsiaifqrq
1021 krrkfwkakn lqhiplkkgk rvvs
```

**Human Klotho domain 1 (KL-D1) amino acid sequence (SEQ ID NO: 5)**

```
  58                                                            qgt
  61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfs iswarvlpng sagvpnregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
 241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
 301 hwinprrmtd hsikecqksl dfvlgwfakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
 361 kgtadffalc fgptlsfqll dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnhpqi fivengwfvs
 421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrglfyvd
 481 flsqdkmllp kssalfyqkl iekngf
```

**Human Klotho domain 2 (KL-D2) amino acid sequence (SEQ ID NO: 6)**

```
 517                                        gtfp cdfawgvvdn yiqvdttlsq
 541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
 601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrvn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
 661 ytalafaeya rlcfqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
 721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
 781 rnnfllpyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
 841 spsqvavvpw glrkvlnwlk fkygdlpmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
 901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngf
```

**Klotho extracellular domain (without signal peptide) amino acid sequence (SEQ ID NO: 7)**

```
  28                                     epgdgaq twarfsrppa peaaglfqgt
  61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfs iswarvlpng sagvpnregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
```

```
241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
301 hwinprrmtd hsikecqksl dfvlgwfakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
361 kgtadffalc fgptlsfqll dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnhpqi fivengwfvs
421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrglfyvd
481 flsqdkmllp kssalfyqkl iekngfpplp enqplegtfp cdfawgvvdn yiqvdttlsq
541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrvn itpvvalwqp mapnqglprl lerggawenp
661 ytalafaeya rlcfqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
781 rnnfllpyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
841 spsqvavvpw glrkvlnwlk fkygdlpmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngfpgpetle
961 rfcpeeftvc tecsffhtrk sl
```

**Klotho signal peptide amino acid sequence (SEQ ID NO: 8)**

```
1 mpasapprrp rppppslsll lvllglggrr lra
```

**IgG signal peptide amino acid sequence (SEQ ID NO: 9)**

```
1 msvltqvlal lllwltgtrc rrlra
```

**$(Gly_4\ Ser)_3$ polypeptide linker nucleic acid sequence (SEQ ID NO: 10)**

```
1 ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca
```

**$(Gly_4\ Ser)_3$ polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 11)**

```
1 GGGGSGGGGS GGGGS
```

**$(Gly_4\ Ser)$ polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 12)**

```
1 GGGGS
```

**(Gly) polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 13)**

```
1 G
```

**(Gly Gly) polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 14)**

```
1 GG
```

**(Gly Ser) polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 15)**

```
1 GS
```

**$(Gly_2\ Ser)$ polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 16)**

```
1 GGS
```

**(Ala) polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 17)**

1 A

**(Ala Ala) polypeptide linker amino acid sequence (SEQ ID NO: 18)**

1 AA

**Klotho signal peptide-Klotho extracellular domain-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 19)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

**IgG signal peptide-Klotho extracellular domain-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 20)**

```
   1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
  51 GTFPDGFLWA VGSAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDTFTHHPL APPGDSRNAS
 101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
 151 NGSAGVPNRE GLRYYRRLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
 201 NRALADHFRD YAELCFRHFG GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
 251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRRM
 301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDFTESEKK
 351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
 401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
 451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIEKNGFPP
 501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
 551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
```

```
 601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
 651 NPYTALAFAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
 701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
 751 WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
 801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
 851 LKFKYGDLPM YIISNGIDDG LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN
 901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGFPGPET
 951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSLGSGGGG SGGGGSGGGG SLKYPNASPL
1001 LGSSWGGLIH LYTATARNSY HLQIHKNGHV DGAPHQTIYS ALMIRSEDAG
1051 FVVITGVMSR RYLCMDFRGN IFGSHYFDPE NCRFQHQTLE NGYDVYHSPQ
1101 YHFLVSLGRA KRAFLPGMNP PPYSQFLSRR NEIPLIHFNT PIPRRHTQSA
1151 EDDSERDPLN VLKPRARMTP APASCSQELP SAEDNSPMAS DPLGVVRGGR
1201 VNTHAGGTGP EGCRPFAKFI *
```

**KL-D1-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 21)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGG GGSGGGGSGG GGSLKYPNAS PLLGSSWGGL
 551 IHLYTATARN SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM
 601 SRRYLCMDFR GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG
 651 RAKRAFLPGM NPPPYSQFLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP
 701 LNVLKPRARM TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT
 751 GPEGCRPFAK FI*
```

**KL-D2-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 22)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
  51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFA
 101 AIQPQIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
 151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPIFG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFKYGDL PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RVYYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGSGG GGSGGGGSGG GGSLKYPNAS PLLGSSWGGL IHLYTATARN
 551 SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM SRRYLCMDFR
 601 GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG RAKRAFLPGM
 651 NPPPYSQFLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP LNVLKPRARM
 701 TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT GPEGCRPFAK
 751 FI*
```

**$(KL\text{-}D1)_2$-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 23)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
```

```
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW
 551 DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR
 601 ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT
 651 LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
 701 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ
 751 GGQVSIALSS HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES
 801 MKNNLSSILP DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE
 851 SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME
 901 TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP
 951 KSSALFYQKL IEKNGFPEFG SGGGGSGGGG SGGGGSLKYP NASPLLGSSW
1001 GGLIHLYTAT ARNSYHLQIH KNGHVDGAPH QTIYSALMIR SEDAGFVVIT
1051 GVMSRRYLCM DFRGNIFGSH YFDPENCRFQ HQTLENGYDV YHSPQYHFLV
1101 SLGRAKRAFL PGMNPPPYSQ FLSRRNEIPL IHFNTPIPRR HTQSAEDDSE
1151 RDPLNVLKPR ARMTPAPASC SQELPSAEDN SPMASDPLGV VRGGRVNTHA
1201 GGTGPEGCRP FAKFI*
```

**$(KL\text{-}D2)_2$-FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 24)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
  51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFA
 101 AIQPQIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
 151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPIFG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFKYGDL PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RVYYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV
 551 DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA LILPLGNQSQ
 601 VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 651 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA
 701 WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL
 751 AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT
 801 TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK
 851 FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK AHILDGINLC
 901 GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS NGFGSGGGGS
 951 GGGGSGGGGS LKYPNASPLL GSSWGGLIHL YTATARNSYH LQIHKNGHVD
1001 GAPHQTIYSA LMIRSEDAGF VVITGVMSRR YLCMDFRGNI FGSHYFDPEN
1051 CRFQHQTLEN GYDVYHSPQY HFLVSLGRAK RAFLPGMNPP PYSQFLSRRN
1101 EIPLIHFNTP IPRRHTQSAE DDSERDPLNV LKPRARMTPA PASCSQELPS
1151 AEDNSPMASD PLGVVRGGRV NTHAGGTGPE GCRPFAKFI*
```

**FGF23 (R179Q) -Klotho extracellular domain amino acid sequence (SEQ ID NO: 25)**

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
```

```
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGSGGGGSGG GGSGGGGSLK EPGDGAQTWA RFSRPPAPEA AGLFQGTFPD
 301 GFLWAVGSAA YQTEGGWQQH GKGASIWDTF THHPLAPPGD SRNASLPLGA
 351 PSPLQPATGD VASDSYNNVF RDTEALRELG VTHYRFSISW ARVLPNGSAG
 401 VPNREGLRYY RRLLERLREL GVQPVVTLYH WDLPQRLQDA YGGWANRALA
 451 DHFRDYAELC FRHFGGQVKY WITIDNPYVV AWHGYATGRL APGIRGSPRL
 501 GYLVAHNLLL AHAKVWHLYN TSFRPTQGGQ VSIALSSHWI NPRRMTDHSI
 551 KECQKSLDFV LGWFAKPVFI DGDYPESMKN NLSSILPDFT ESEKKFIKGT
 601 ADFFALCFGP TLSFQLLDPH MKFRQLESPN LRQLLSWIDL EFNHPQIFIV
 651 ENGWFVSGTT KRDDAKYMYY LKKFIMETLK AIKLDGVDVI GYTAWSLMDG
 701 FEWHRGYSIR RGLFYVDFLS QDKMLLPKSS ALFYQKLIEK NGFPPLPENQ
 751 PLEGTFPCDF AWGVVDNYIQ VDTTLSQFTD LNVYLWDVHH SKRLIKVDGV
 801 VTKKRKSYCV DFAAIQPQIA LLQEMHVTHF RFSLDWALIL PLGNQSQVNH
 851 TILQYYRCMA SELVRVNITP VVALWQPMAP NQGLPRLLAR QGAWENPYTA
 901 LAFAEYARLC FQELGHHVKL WITMNEPYTR NMTYSAGHNL LKAHALAWHV
 951 YNEKFRHAQN GKISIALQAD WIEPACPFSQ KDKEVAERVL EFDIGWLAEP
1001 IFGSGDYPWV MRDWLNQRNN FLLPYFTEDE KKLIQGTFDF LALSHYTTIL
1051 VDSEKEDPIK YNDYLEVQEM TDITWLNSPS QVAVVPWGLR KVLNWLKFKY
1101 GDLPMYIISN GIDDGLHAED DQLRVYYMQN YINEALKAHI LDGINLCGYF
1151 AYSFNDRTAP RFGLYRYAAD QFEPKASMKH YRKIIDSNGF PGPETLERFC
1201 PEEFTVCTEC SFFHTRKSL*
```

**FGF23 (R179Q) -KL-D1 amino acid sequence (SEQ ID NO: 26)**

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IQGTFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
 301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 351 LPNGSAGVPN REGLRYYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
 401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
 451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
 551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 601 HPQIFIVENG WFVSGTTKRD DAKYMYYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIEKNGF
 652 *
```

**FGF23 (R179Q) -KL-D2 amino acid sequence (SEQ ID NO: 27)**

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
 301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
 351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLLARQG AWENPYTALA
 401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
 451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFSQKD KEVAERVLEF DIGWLAEPIF
```

501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTFDFLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGF*

**FGF23 (R179Q) -(KL-D1)$_2$ amino acid sequence (SEQ ID NO: 28)**

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IQGTFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
351 LPNGSAGVPN REGLRYYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
601 HPQIFIVENG WFVSGTTKRD DAKYMYYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIEKNGF
701 QGTFPDGFLW AVGSAAYQTE GGWQQHGKGA SIWDTFTHHP LAPPGDSRNA
751 SLPLGAPSPL QPATGDVASD SYNNVFRDTE ALRELGVTHY RFSISWARVL
801 PNGSAGVPNR EGLRYYRRLL ERLRELGVQP VVTLYHWDLP QRLQDAYGGW
851 ANRALADHFR DYAELCFRHF GGQVKYWITI DNPYVVAWHG YATGRLAPGI
901 RGSPRLGYLV AHNLLLAHAK VWHLYNTSFR PTQGGQVSIA LSSHWINPRR
951 MTDHSIKECQ KSLDFVLGWF AKPVFIDGDY PESMKNNLSS ILPDFTESEK
1001 KFIKGTADFF ALCFGPTLSF QLLDPHMKFR QLESPNLRQL LSWIDLEFNH
1051 PQIFIVENGW FVSGTTKRDD AKYMYYLKKF IMETLKAIKL DGVDVIGYTA
1101 WSLMDGFEWH RGYSIRRGLF YVDFLSQDKM LLPKSSALFY QKLIEKNGF*

**FGF23 (R179Q) -(KL-D2)$_2$ amino acid sequence (SEQ ID NO: 29)**

1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFSQKD KEVAERVLEF DIGWLAEPIF
501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTFDFLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGFGT FPCDFAWGVV
701 DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI
751 QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ SQVNHTILQY YRCMASELVR
801 VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE NPYTALAFAE YARLCFQELG
851 HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA LAWHVYNEKF RHAQNGKISI
901 ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL
951 NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH YTTILVDSEK EDPIKYNDYL
1001 EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW LKFKYGDLPM YIISNGIDDG
1051 LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY
1101 RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGF*

**FGF19 nucleic acid sequence (NM_005117) (SEQ ID NO: 30)**
Protein coding region (464-1114)

```
   1 gctcccagcc aagaacctcg gggccgctgc gcggtgggga ggagttcccc gaaaccccggc
  61 cgctaagcga ggcctcctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggt caccccggct
 121 gggacaagaa gccgccgcct gcctgccccgg gccccggggag ggggctgggg ctggggccgg
 181 aggcgggggtg tgagtgggtg tgtgcggggg gcggaggctt gatgcaatcc cgataagaaa
 241 tgctcgggtg tcttgggcac ctaccgtgg ggccccgtaag gcgctactat ataaggctgc
 301 cggccccgag ccgccgcgcc gtcagagcag gagcgctgcg tccaggatct agggccacga
 361 ccatcccaac ccggcactca cagccccgca gcgcatcccg gtcgccgccc agcctccccgc
 421 acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccagggaggt gccatgcgga gcgggtgtgt
 481 ggtggtccac gtatggatcc tggccggcct ctggctggcc gtggccgggc gccccctcgc
 541 cttctcggac gcgggggcccc acgtgcacta cggctggggc gaccccatcc gcctgcggca
 601 cctgtacacc tccggccccc acgggctctc cagctgcttc ctgcgcatcc gtgccgacgg
 661 cgtcgtggac tgcgcgcggg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagtcgc
 721 tctgcggacc gtggccatca agggcgtgca cagcgtgcgg tacctctgca tgggcgccga
 781 cggcaagatg cagggggctgc ttcagtactc ggaggaagac tgtgctttcg aggaggagat
 841 ccgcccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgcctccccgg tctccctgag
 901 cagtgccaaa cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt cttccactct ctcatttcct
 961 gcccatgctg cccatggtcc cagaggagcc tgaggacctc aggggccact tggaatctga
1021 catgttctct tcgccccctgg agaccgacag catggaccca tttgggcttg tcaccggact
1081 ggaggccgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgcccgg gcctcttcac
1141 tgctgccagg ggctgtggta cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg
1201 agtccacgtt ctgtttagct ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt
1261 tccattggca gtgccagttt ctagccaata gacttgtctg atcataacat tgtaagcctg
1321 tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct
1381 gctgcactgt ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaactcac ttcctttgga
1441 aaaattctta tgtcaagctg aaattctcta attttttctc atcacttccc caggagcagc
1501 cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacaggtgat ccactctgta aaacagcagg
1561 taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttccag ggaccatttg
1621 cccttcccaa atcctccag gccagaactg actggagcag gcatggccca ccaggcttca
1681 ggagtagggg aagcctggag ccccactcca gccctgggac aacttgagaa ttcccctga
1741 ggccagttct gtcatggatg ctgtcctgag aataacttgc tgtcccggtg tcacctgctt
1801 ccatctccca gcccaccagc cctctgccca cctcacatgc ctccccatgg attggggcct
1861 cccaggcccc ccaccttatg tcaacctgca cttcttgttc aaaaatcagg aaaagaaaag
1921 atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgctgtgtgg aagcagcggg ggaagaccta
1981 gaacccttte cccagcactt ggttttccaa catgatattt atgagtaatt tattttgata
2041 tgtacatctc ttatttttctt acattattta tgcccccaaa ttatatttat gtatgtaagt
2101 gaggtttgtt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa
```

**FGF19 amino acid sequence (NP_005108) (SEQ ID NO: 31)**

```
   1 MRSGCVVVHV WILAGLWLAV AGRPLAFSDA GPHVHYGWGD PIRLRHLYTS GPHGLSSCFL
  61 RIRADGVVDC ARGQSAHSLL EIKAVALRTV AIKGVHSVRY LCMGADGKMQ GLLQYSEEDC
 121 AFEEEIRPDG YNVYRSEKHR LPVSLSSAKQ RQLYKNRGFL PLSHFLPMLP MVPEEPEDLR
 181 GHLESDMFSS PLETDSMDPF GLVTGLEAVR SPSFEK
```

**FGF21 nucleic acid sequence (NM_019113 ) (SEQ ID NO: 32)**
Protein coding region 151-780

```
   1 CTGTCAGCTG AGGATCCAGC CGAAAGAGGA GCCAGGCACT CAGGCCACCT GAGTCTACTC
  61 ACCTGGACAA CTGGAATCTG GCACCAATTC TAAACCACTC AGCTTCTCCG AGCTCACACC
 121 CCGGAGATCA CCTGAGGACC CGAGCCATTG ATGGACTCGG ACGAGACCGG GTTCGAGCAC
```

```
181 TCAGGACTGT GGGTTTCTGT GCTGGCTGGT CTTCTGCTGG GAGCCTGCCA GGCACACCCC
241 ATCCCTGACT CCAGTCCTCT CCTGCAATTC GGGGGCCAAG TCCGGCAGCG GTACCTCTAC
301 ACAGATGATG CCCAGCAGAC AGAAGCCCAC CTGGAGATCA GGGAGGATGG GACGGTGGGG
361 GGCGCTGCTG ACCAGAGCCC CGAAAGTCTC CTGCAGCTGA AAGCCTTGAA GCCGGGAGTT
421 ATTCAAATCT TGGGAGTCAA GACATCCAGG TTCCTGTGCC AGCGGCCAGA TGGGGCCCTG
481 TATGGATCGC TCCACTTTGA CCCTGAGGCC TGCAGCTTCC GGGAGCTGCT TCTTGAGGAC
541 GGATACAATG TTTACCAGTC CGAAGCCCAC GGCCTCCCGC TGCACCTGCC AGGGAACAAG
601 TCCCCACACC GGGACCCTGC ACCCCGAGGA CCAGCTCGCT TCCTGCCACT ACCAGGCCTG
661 CCCCCCGCAC TCCCGGAGCC ACCCGGAATC CTGGCCCCCC AGCCCCCCGA TGTGGGCTCC
721 TCGGACCCTC TGAGCATGGT GGGACCTTCC CAGGGCCGAA GCCCCAGCTA CGCTTCCTGA
781 AGCCAGAGGC TGTTTACTAT GACATCTCCT CTTTATTTAT TAGGTTATTT ATCTTATTTA
841 TTTTTTTATT TTTCTTACTT GAGATAATAA AGAGTTCCAG AGGAGAAAAA AAAAAAAAAA
901 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA
```

**FGF21 amino acid sequence (NP_061986) (SEQ ID NO: 33)**

```
  1 MDSDETGFEH SGLWVSVLAG LLLGACQAHP IPDSSPLLQF GGQVRQRYLY TDDAQQTEAH
 61 LEIREDGTVG GAADQSPESL LQLKALKPGV IQILGVKTSR FLCQRPDGAL YGSLHFDPEA
121 CSFRELLLED GYNVYQSEAH GLPLHLPGNK SPHRDPAPRG PARFLPLPGL PPALPEPPGI
181 LAPQPPDVGS SDPLSMVGPS QGRSPSYAS
```

**FGF23 nucleic acid sequence (NM_020638) (SEQ ID NO: 34)**
Protein coding region 147-902

```
   1 cggcaaaaag gagggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg
  61 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccgacagg agtgtcaggt ttcaatctca
 121 gcaccagcca ctcagagcag ggcacgatgt tgggggcccg cctcaggctc tgggtctgtg
 181 ccttgtgcag cgtctgcagc atgagcgtcc tcagagccta tcccaatgcc tccccactgc
 241 tcggctccag ctggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc
 301 acctgcagat ccacaagaat ggccatgtgg atgggcgcacc ccatcagacc atctacagtg
 361 ccctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacaggtgtg atgagcagaa
 421 gatacctctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc acactatttc gacccggaga
 481 actgcaggtt ccaacaccag acgctggaaa acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt
 541 atcacttcct ggtcagtctg ggccgggcga agagagcctt cctgccaggc atgaacccac
 601 ccccgtactc ccagttcctg tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaacaccc
 661 ccataccacg gcggcacacc cggagcgccg aggacgactc ggagcgggac cccctgaacg
 721 tgctgaagcc ccgggccccgg atgaccccgg ccccggcctc ctgttcacag gagctcccga
 781 gcgccgagga caacagcccg atggccagtg acccattagg ggtggtcagg ggcggtcgag
 841 tgaacacgca cgctgggggа acgggccccgg aaggctgccg ccccttcgcc aagttcatct
 901 agggtcgctg gaagggcacc ctctttaacc catcctcag caaacgcagc tcttcccaag
 961 gaccaggtcc cttgacgttc cgaggatggg aaaggtgaca ggggcatgta tggaatttgc
1021 tgcttctctg gggtcccttc cacaggaggt cctgtgagaa ccaacctttg aggcccaagt
1081 catggggttt caccgccttc ctcactccat atagaacacc tttcccaata ggaaacccca
1141 acaggtaaac tagaaatttc cccttcatga aggtagagag aaggggtctc tcccaacata
1201 tttctcttcc ttgtgcctct cctctttatc acttttaagc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa
1261 aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttcctgag ctcaagactt tgaaggtgta gggaagagga
1321 aatcggagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc
1381 cactggcatt tgagtgtgca aaccttgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaaa
1441 acactacttt caagccttcg ttcttccttg agcatctctg gygaagagct gtcaaaagac
1501 tggtggtagg ctggtgaaaa cttgacagct agacttgatg cttgctgaaa tgaggcagga
1561 atcataatag aaaactcagc ctccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctccct
1621 ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggccccactc tgttcccaag cagttcatga
1681 tacagcctca ccttttggcc ccatctctgg tttttgaaaa tttggtctaa ggaataaata
1741 gcttttacac tggctcacga aaatctgccc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata
1801 aattccaact ctcctaagag gcatttaatt aaggctctac ttccaggttg agtaggaatc
```

```
1861 cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct
1921 ctgggttagg ttttctgtgg actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcatc
1981 aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac
2041 atggtcaggc tcttgtctgt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggct cttcgattag
2101 ttaaaactct cctaggctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttggtgcat
2161 taaatgaagc cttaccccat tactgcggtt cttcctgtaa ggggggctcca ttttcctccc
2221 tctctttaaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtcgat tcaacaacag
2281 cttcttccca gtcacttttt ttttttctcac tgccatcaca tactaacctt atactttgat
2341 ctattctttt tggttatgag agaaatgttg ggcaactgtt tttacctgat ggttttaagc
2401 tgaacttgaa ggactggttc ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc
2461 catgcatggc aaatatttta atatttctgt tttcatttcc tgttggaaat attatcctgc
2521 ataatagcta ttggaggctc ctcagtgaaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag
2581 ttgtaatctc acaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata
2641 gctcctacaa tttcttatat ccctcgtcat gtggcagtat ttatttattt atttggaagt
2701 ttgcctatcc ttctatattt atagatattt ataaaaatgt aacccctttt tcctttcttc
2761 tgtttaaaat aaaaataaaa tttatctcag cttctgttag cttatcctct ttgtagtact
2821 acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggagggaa cattagggaa
2881 atccagagaa ggcaaaattg aaaaaaagat tttagaattt taaaattttc aaagatttct
2941 tccattcata aggagactca atgattttaa ttgatctaga cagaattatt taagttttat
3001 caatattgga tttctggt
```

**FGF23 amino acid sequence (NP_065689) (SEQ ID NO: 35)**

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

**FGF23 (R179Q) amino acid sequence (SEQ ID NO: 36)**

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

**Human beta-Klotho domain 1 (b-KL-D1) amino acid sequence (SEQ ID NO: 37)**

```
  77                    ydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengf
```

**Human beta-Klotho domain 2 (b-KL-D2) amino acid sequence (SEQ ID NO: 38)**

```
 571                                trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
 661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
```

```
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgf
```

**Beta-Klotho extracellular domain (without signal peptide) amino acid sequence (SEQ ID NO: 39)**

```
  52                                                          gfsgdgrai
  61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgq fpcdfswgvt esvlkpesva
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrlk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
 661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgfpfe nsssrcsqtq entectvclf lvqkkpl
```

**sKlotho without signal peptide – FGF23 amino acid sequence (without signal peptide) (SEQ ID NO: 40)**

```
                                                    EPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTRSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

**sKlotho without signal peptide -FGF23 (R179Q) (without signal peptide) amino acid sequence (SEQ ID NO: 41)**

```
                                                EPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

**FGF23 without signal peptide (SEQ ID NO:42)**

```
                                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

**FGF23(R179Q) without signal peptide (SEQ ID NO:43)**

```
                                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

93

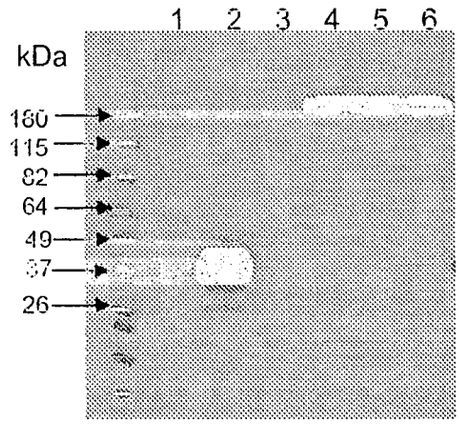
**sKlotho with Klotho signal peptide (SEQ ID NO:44)**

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SL
```

**sKlotho with IgG Signal peptide (SEQ ID NO:45)**

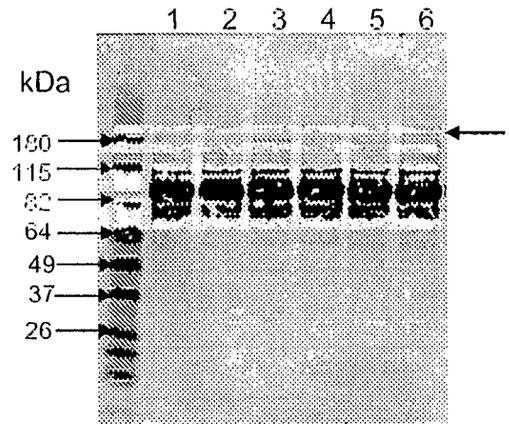
```
   1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
  51 GTFPDGFLWA VGSAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDTFTHHPL APPGDSRNAS
 101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
 151 NGSAGVPNRE GLRYYRRLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
 201 NRALADHFRD YAELCFRHFG GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
 251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRRM
 301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDFTESEKK
 351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
 401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
 451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIEKNGFPP
 501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
 551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
 601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
 651 NPYTALAFAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
 701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
 751 WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
 801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
 851 LKFKYGDLPM YIISNGIDDG LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN
 901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGFPGPET
 951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSL*
```

**Figure 3A**



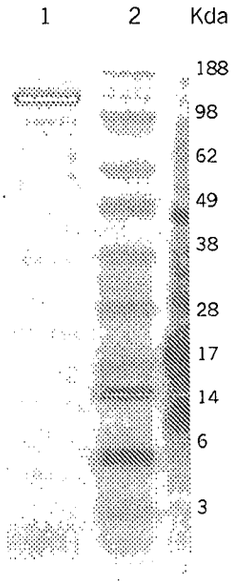

lane 1, Ctrl; lane 2, FGF23; lane 3, sKlotho; lanes 4-6, sKlotho-FGF23

**Figure 3B**




lane 1, Ctrl; lane 2, FGF23; lane 3, sKlotho; lanes 4-6, sKlotho-FGF23

**Figure 3C**




lane 1, purified sKlotho-FGF23-6xHis; lane 2, molecular weight marker

Figure 4

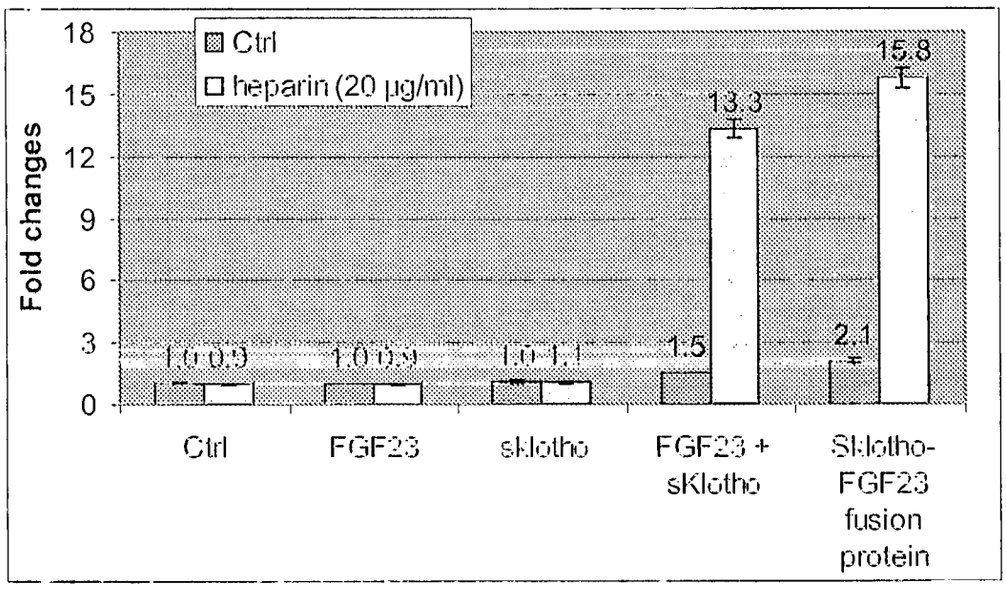

Ctrl
heparin (20 µg/ml)
Fold changes
18
15
12
9
6
3
0
1.0 0.9
1.0 0.9
1.0 1.1
1.5
13.3
2.1
15.8
Ctrl
FGF23
sKlotho
FGF23 + sKlotho
Sklotho-FGF23 fusion protein

Figure 5A

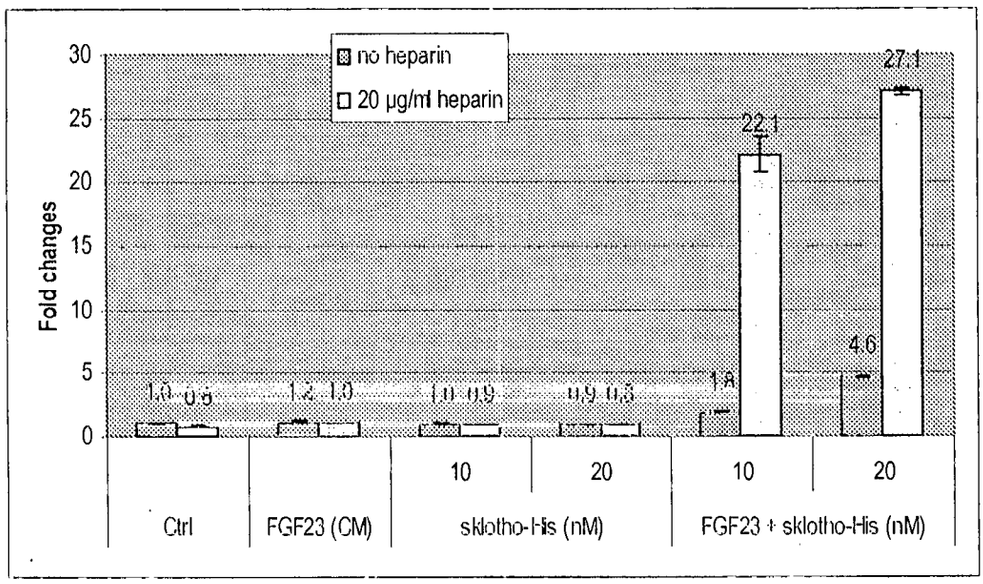



Figure 5B

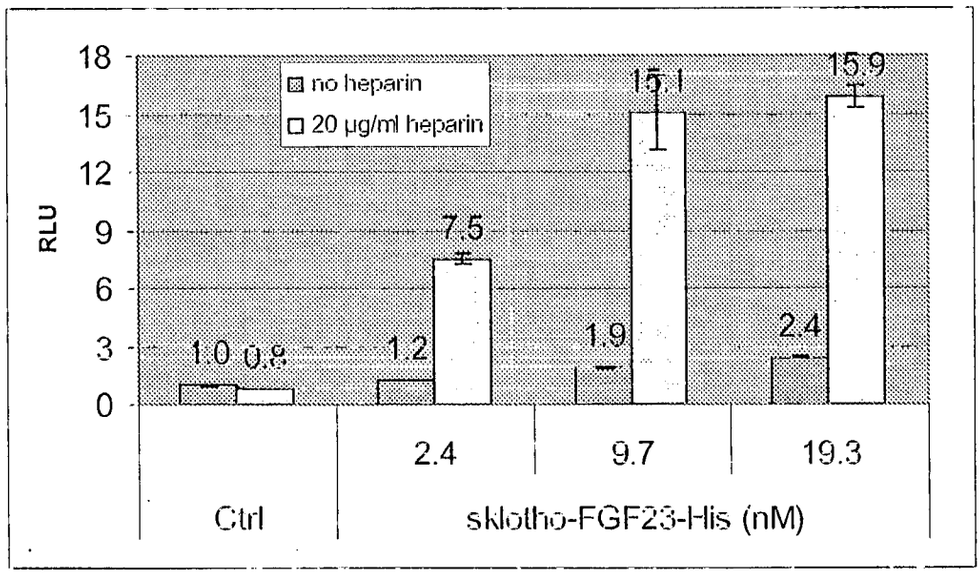
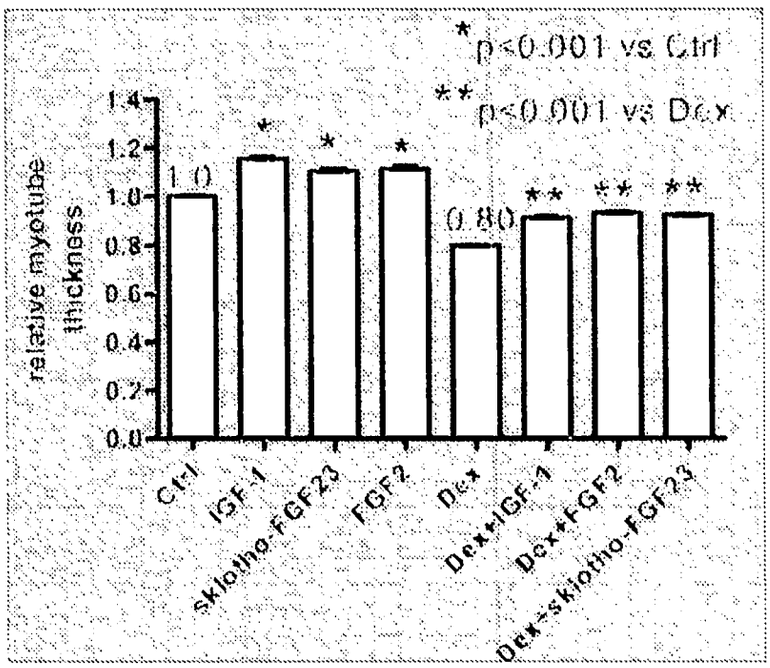
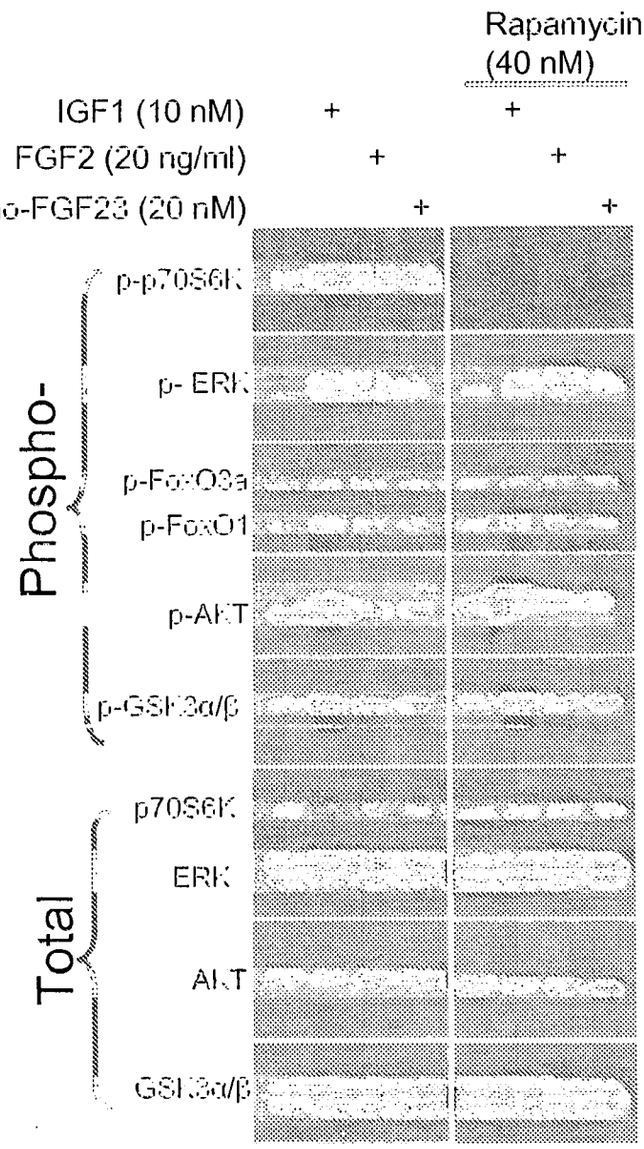


Figure 6A


*p<0.001 vs Ctrl
**p<0.001 vs Dex
relative myotube thickness
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
1.0
0.80
*
*
*
**
**
**
Ctrl
IGF-1
sklotho-FGF23
FGF2
Dex
Dex+IGF-1
Dex+FGF2
Dex+sklotho-FGF23

99

Figure 6B


Rapamycin
(40 nM)
IGF1 (10 nM) + +
FGF2 (20 ng/ml) + +
sKlotho-FGF23 (20 nM) + +
Phospho-
p-p70S6K
p- ERK
p-FoxO3a
p-FoxO1
p-AKT
p-GSK3α/β
Total
p70S6K
ERK
AKT
GSK3α/β

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> Methods of Compositions Using Klotho FGF Fusion Polypeptides

<130> 52377-US-NP

<160> 45

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 5003
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 1
cgcgcagcat gcccgccagc gccccgccgc gccgccccgc gccgccgccg ccgtcgctgt 60

cgctgctgct ggtgctgctg ggcctgggcg gccgccgcct gcgtgcggag ccgggcgacg 120

gcgcgcagac ctgggcccgt ttctcgcggc ctcctgcccc cgaggccgcg ggcctcttcc 180

agggcacctt ccccgacggc ttcctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg 240

gcggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctggga tacgttcacc caccaccccc 300

tggcaccccc gggagacccc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tcgccgctgc 360

agccccgccc cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg 420

cgctgcgcga gctcgggggc actcactacc gcttctccat ctcgtgggcg cgagtgctcc 480

ccaatggcag cgcgggcgtc cccaacgcgg aggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg 540

agcgggtgcg ggagctgggc gtgcaggccg tggtcaccct gtaccacctgg gacctgcccc 600

agcgcctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaacccgcg ccctggccgc cacttcaggg 660

attacgcgga gctctgcttc cgcctcttcg gcgatcaggt caagtactgg atcaccatcg 720

acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc ccgggcatcc 780

ggggcagccc gcgggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag 840

tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc 900

tcagctctca ctggatccaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa 960

aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaaccccgt atttattgat ggtgactatc 1020

ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa 1080

agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggacccacc ttgagttttc 1140

aacttttgga cctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc 1200

ttcctggat tgaccttgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt 1260

ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagttca 1320

tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tatacccgcat 1380

ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct 1440

atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc 1500

aaaagctgat agagaaaaat ggcttcccta ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga 1560

catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccacta 1620

tgtctcagtt taccgaccta aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta 1680

ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca 1740

tccagcccca gatcgctttt ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg 1800

actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt 1860

actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccccagtg gtggccctgt 1920

ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg 1980

agaacccctc cactgccctg gctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg 2040

gccatcacgt caagctttgg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca 2100

gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt 2160

ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg 2220

cctgccattt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg 2280

gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc 2340

tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttcactga agatgaaaaa aagctaatcc 2400

agggtacctt tgacttttta gctttaagcc attatcccac catcttgta gactcagaaa 2460

aagaagatcc aatataatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt 2520

ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgccctgggg gttggcgcaaa gtgctgaact 2580

ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg 2640

ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag 2700

ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta 2760

acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca 2820

aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa 2880

ctctggaaag atttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca 2940

ccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctattttt tgcttctatt atttctctct 3000

cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt 3060

tctattcatt catttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc 3120

taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt 3180

atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg 3240

cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac 3300

acactaacaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttgtg cagaaatttg 3360

aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga 3420

agtagtaatt gcaaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc 3480

cataataatg cctagtggct tccccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg 3540

gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc 3600

ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat 3660

tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaacctgt gtccctgagg 3720

gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagtatc 3780

tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg 3840

tgaaatacag tatacccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat 3900

gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga 3960

catgaccttt cctagagaa taaggatgaa ataatcacte attctatgaa cagtgacact 4020

actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa 4080

taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc 4140

tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tacttttgaac 4200

tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat 4260

gccccttaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct 4320

gttttatagа taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg 4380

ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta taataatata ctgtactata taatatatca 4440

tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca tttaaagtg 4500

gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt 4560

ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa 4620

aaaataaaaa ttatctatas tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg 4680

tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg 4740

aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt 4800

ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagictagt ttcttattaa 4860

tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact 4920

gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taatastaaa tctgcctgca 4980

acttttgcc ttctttcata atc 5003

<210> 2
<211> 1012
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 2

```
Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1               5                  10                  15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
            20                  25                  30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
        35                  40                  45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
    50                  55                  60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65                  70                  75                  80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
                85                  90                  95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
        115                 120                 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
    130                 135                 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145                 150                 155                 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
                165                 170                 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
            180                 185                 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
        195                 200                 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
    210                 215                 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225                 230                 235                 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
                245                 250                 255
```

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala
980 985 990

Ser Ile Ile Ser Leu Ser Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg
995 1000 1005

Arg Ser Tyr Lys
1010

<210> 3
<211> 3279
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 3
atcctcagtc tcccagttca agctaatcat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac 60
tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg 120
atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa 180
tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg 240
agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac 300
tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaact ttttctgggg 360
tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc 420
tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag 480
tgacagttat attttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt 540
ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa 600
cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgctta gaaacattga 660
acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg 720
gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat 780
gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca 840
tgggtatggg acaggtatgc atgccctgg agaggaggga aatttagcag ctgtctacac 900
tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg catgactaca acacacattt 960
ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa 1020
ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg 1080
atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt 1140
gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga 1200
tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaat 1260
gggacaaaat gtttcactta atttaagaga agcgctgaac tggattaaac tggaatacaa 1320
caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga 1380
agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag 1440
gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctggtct ctcctggatg gctttgaatg 1500
gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa 1560
agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt 1620
ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctcctgggg 1680

tgtcactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc 1740

tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag 1800

gctgaaaaca cgaccccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat 1860

gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtccttcc 1920

cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag 1980

tgaggggctg aagcttggca tctccgcgat ggtcaccctg tattatccga ccccacgccca 2040

cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga 2100

ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg 2160

gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac 2220

ctacgggggcg gcgcacaacc tgctggtggc ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg 2280

gcagttcagg cctcacagc gcgggcgcgt gtcgctgtcg ctgcacggcg actgggcgga 2340

accccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcggcc gagcgcttcc tgcagttcga 2400

gatcgcctgg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccgggac tacccccgcgg ccatgagggga 2460

atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcaccga 2520

ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac 2580

taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca 2640

gtttctgcag gacatcaccc gcctgagctc cccacgcgc ctggctgtga ttcctgggg 2700

ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac 2760

cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccgggaagt actacctagg 2820

gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta 2880

ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttggattct tcacatctga 2940

ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagtg atcagcagca ggggcttccc 3000

ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg 3060

cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccacccct 3120

ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc 3180

aaaaaactta caacacatac cattaaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct 3240

gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat ccagttcc 3279

<210> 4
<211> 1044
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 4

Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

```
Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
                20                  25                  30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
    50                  55                  60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65                  70                  75                  80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
                85                  90                  95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
            100                 105                 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
        115                 120                 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
    130                 135                 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
            180                 185                 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
        195                 200                 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
    210                 215                 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225                 230                 235                 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
            260                 265                 270
```

110

```
Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
        275                 280                 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
    290                 295                 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305                 310                 315                 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
                325                 330                 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
            340                 345                 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
        355                 360                 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
    370                 375                 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
                405                 410                 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
            420                 425                 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
        435                 440                 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
    450                 455                 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465                 470                 475                 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
                485                 490                 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
            500                 505                 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
        515                 520                 525
```

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln
530 535 540

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
580 585 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
595 600 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625 630 635 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
645 650 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
660 665 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705 710 715 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
820 825 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 5
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 5

Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala
1 5 10 15

Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile
20 25 30

Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg
35 40 45

Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr
50 55 60

Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu
65 70 75 80

Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp
85 90 95

Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly
100 105 110

Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val
115 120 125

Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln
130 135 140

Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg
145 150 155 160

Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr
165 170 175

Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala
180 185 190

Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr
195 200 205

```
Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu
    210                 215                 220

Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala
225                 230                 235                 240

Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile
                245                 250                 255

Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys
            260                 265                 270

Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu
        275                 280                 285

Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys
    290                 295                 300

Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe
305                 310                 315                 320

Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn
                325                 330                 335

Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln
            340                 345                 350

Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
        355                 360                 365

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr
    370                 375                 380

Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala
385                 390                 395                 400

Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu
            420                 425                 430

Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly
        435                 440                 445

Phe
```

Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
225 230 235 240

Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
245 250 255

Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
260 265 270

Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
275 280 285

Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
290 295 300

Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
305 310 315 320

Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu
325 330 335

Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met
340 345 350

Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp
355 360 365

Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys
370 375 380

Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser
385 390 395 400

Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala
405 410 415

Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile
420 425 430

Asp Ser Asn Gly Phe
435

<210> 7
<211> 949
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 7

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro

<210> 6
<211> 437
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 6

```
Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
1               5                  10                  15

Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
            20                  25                  30

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
        35                  40                  45

Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro
    50                  55                  60

Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
                85                  90                  95

His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
            100                 105                 110

Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
        115                 120                 125

Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
    130                 135                 140

Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
145                 150                 155                 160

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
                165                 170                 175

Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
            180                 185                 190

Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
        195                 200                 205

Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
    210                 215                 220
```

1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130 135 140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145 150 155 160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165 170 175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180 185 190

His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
195 200 205

Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
210 215 220

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
225 230 235 240

Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
245 250 255

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro

```
            260                 265                 270

Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
        275                 280                 285

Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
    290                 295                 300

Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
                325                 330                 335

Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
            340                 345                 350

Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
        355                 360                 365

Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
    370                 375                 380

Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
                405                 410                 415

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
            420                 425                 430

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
        435                 440                 445

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
    450                 455                 460

Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465                 470                 475                 480

Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
                485                 490                 495

Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
            500                 505                 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
```

```
        515                 520                 525

Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
    530                 535                 540

Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545                 550                 555                 560

Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
                565                 570                 575

Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
            580                 585                 590

Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
        595                 600                 605

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
    610                 615                 620

Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625                 630                 635                 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
                645                 650                 655

Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
            660                 665                 670

Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
        675                 680                 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
    690                 695                 700

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705                 710                 715                 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
                725                 730                 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
            740                 745                 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
        755                 760                 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
```

770 775 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu
945

<210> 8
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 8

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala

<210> 9
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 9

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Arg Arg Leu Arg Ala
20 25

<210> 10
<211> 45
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 10
ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca 45

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 13
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 13

Gly
1

<210> 14
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 14

Gly Gly
1

<210> 15
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 15

Gly Ser
1

<210> 16
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 16

Gly Gly Ser
1

<210> 17
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 17

Ala
1

<210> 18
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 18

Ala Ala
1

<210> 19
<211> 1228
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 19

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

```
Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
                805                 810                 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
            820                 825                 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
        835                 840                 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
    850                 855                 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865                 870                 875                 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
                885                 890                 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
            900                 905                 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
        915                 920                 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
    930                 935                 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945                 950                 955                 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
                965                 970                 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            980                 985                 990

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu  Lys Tyr Pro Asn Ala  Ser Pro Leu
        995                 1000                1005

Leu Gly  Ser Ser Trp Gly Gly  Leu Ile His Leu Tyr  Thr Ala Thr
    1010                1015                1020

Ala Arg  Asn Ser Tyr His Leu  Gln Ile His Lys Asn  Gly His Val
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ala Pro His Gln Thr  Ile Tyr Ser Ala Leu  Met Ile Arg
    1040                1045                1050
```

Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
1055 1060 1065

Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
1070 1075 1080

Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
1085 1090 1095

Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
1100 1105 1110

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
1115 1120 1125

Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
1130 1135 1140

Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
1145 1150 1155

Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
1160 1165 1170

Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
1175 1180 1185

Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
1190 1195 1200

Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
1205 1210 1215

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1220 1225

<210> 20
<211> 1220
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 20

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
20 25 30

Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
35 40 45

Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
65 70 75 80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
85 90 95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
100 105 110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
115 120 125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
130 135 140

Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu
145 150 155 160

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
165 170 175

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
180 185 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
195 200 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
210 215 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225 230 235 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
245 250 255

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
260 265 270

Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
275 280 285

Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
290 295 300

Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305 310 315 320

Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
325 330 335

Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
340 345 350

Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
355 360 365

Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
370 375 380

Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385 390 395 400

Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
405 410 415

Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
420 425 430

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
435 440 445

Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
450 455 460

Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
465 470 475 480

Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
485 490 495

Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
500 505 510

Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
515 520 525

Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
530 535 540

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> Methods of Compositions Using Klotho FGF Fusion Polypeptides

<130> 52377-US-NP

<160> 45

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 5003
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 1

cgcgcagcat gcccgccagc gccccgccgc gccgcccgcg gccgccgccg ccgtcgctgt 60

cgctgctgct ggtgctgctg ggcctggggg gccgccgcct gcgtgcggag ccgggcgacg 120

gcgcgcagac ctgggccccgt ttctcgcggc ctcctgcccc cgaggccgcg ggcctcttcc 180

agggcacctt ccccgacggc ttcctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg 240

gcggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctggga tacgttcacc caccaccccc 300

tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tgcccgctgc 360

agccccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg 420

cgctgcgcga gctcggggtc actcactacc gcttctccat ctcgtgggcg cgagtgctcc 480

ccaatggcag cgcgggcgtc cccaacccgc agggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg 540

agcggctgcg ggagctgggc gtgcagcccg tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc 600

agcgcctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaaccgcgc ccttgccgac cacttcaggg 660

attacgcgga gctctgcttc cgcctttcg gcgatcaggt caagtactgg atcaccatcg 720

acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc ccgggcatcc 780

ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag 840

tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc 900

taagctctca ctggatcaat cctgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa 960

aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaacccgt atttattgat ggtgactatc 1020

ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa 1080

agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggacccacc ttgagttttc 1140

aactttggga cctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc 1200

tttcctggat tgaccttgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt 1260

ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagttca 1320

tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tatacccgcat 1380

ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct 1440

atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc 1500

aaaagctgat agagaaaaat ggcttcccta ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga 1560

catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccacta 1620

tgtctcagtt taccgaccta aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta 1680

ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca 1740

tccagcccca gatcgctttt ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg 1800

actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt 1860

actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat cacccccagtg gtggccctgt 1920

ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgccttct ggccaggcag ggcgcctggg 1980

agaacccctt cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg 2040

gccatccgct caagctttgg atcacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacatacc 2100

gtgctggcca caaccttctg aggcccatg cctggcttg gcatgtgtac aatgaaagt 2160

ttaggcatgc tcagcatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagacctg 2220

cctgcccttt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg 2280

gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc 2340

tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttcactga agatgaaaaa aagctaatcc 2400

agggtacctt tgacttttg gctttaagcc attatcccac catcttgta gactcgaaa 2460

aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt 2520

ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgcccttggg gttgcgcaaa gtgctgaact 2580

ggctgaagtt cgagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg 2640

ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag 2700

ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta 2760

acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca 2820

aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa 2880

ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca 2940

cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctattttt tgcttctatt atttctctct 3000

ccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt 3060

tctattcatt catttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc 3120

taagtgttgt gaaactgtaa atttcatata tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt 3180

atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg 3240

cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac 3300

acactaccaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttgtg cagaaatttg 3360

astgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga 3420

agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc 3480

cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg 3540

gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc 3600

ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat 3660

tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaaccctgt gtccctgagg 3720

gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaacttit gataagtatc 3780

tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggcttct caggaagcat aaagcaattg 3840

tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat 3900

gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga 3960

catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgacact 4020

actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa 4080

taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc 4140

tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac 4200

tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat 4260

gccccttaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct 4320

gttttataga taagtcaata ttgtatcagg cagataaac caatgtcata acaggcattg 4380

ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta taataatata ctgtactata taatatatca 4440

tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaattttca ttttaaagtg 4500

gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt 4560

ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa 4620

aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg 4680

tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg 4740

aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt 4800

ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttcttattaa 4860

tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact 4920

gtaaagagaa gtaattttgc tcattgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca 4980

acttttgcc ttctttcata atc 5003

<210> 2
<211> 1012
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 2

```
Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1               5                  10                  15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
            20                  25                  30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
        35                  40                  45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
    50                  55                  60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65                  70                  75                  80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
                85                  90                  95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
        115                 120                 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
    130                 135                 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145                 150                 155                 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
                165                 170                 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
            180                 185                 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
        195                 200                 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
    210                 215                 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225                 230                 235                 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
                245                 250                 255
```

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala
980 985 990

Ser Ile Ile Ser Leu Ser Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg
995 1000 1005

Arg Ser Tyr Lys
1010

<210> 3
<211> 3279
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 3
atcctcagtc tcccagttca agctaatcat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac 60
tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg 120
atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa 180
tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg 240
agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac 300
tcaggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacacttta cctaaaaact ttttctgggg 360
tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc 420
tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag 480
tgacagttat attttctgtg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt 540
ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa 600
cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgctta gaaacattga 660
acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg 720
gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat 780
gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca 840
tgggtatggg acaggtatgc atgccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac 900
tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg cataactaca acacacattt 960
ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa 1020
ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg 1080
atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt 1140
gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga 1200
tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaat 1260
gggacaaaat gtttcactta atttaagaga agcgctgaac tggattaaac tggaatacaa 1320
caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga 1380
agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag 1440
gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctggtct ctcctggatg gctttgaatg 1500
gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa 1560
agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt 1620
ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctcctgggg 1680

tgtcactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc 1740

tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag 1800

gctgaaaaca cgaccccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat 1860

gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtccttcc 1920

cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag 1980

tgaggggctg aagcttggca tctccgcgat ggtcaccctg tattatccga cccacgccca 2040

cctaggcctc ccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga 2100

ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg 2160

gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aacgctctg gcaacgacac 2220

ctacgggggcg gcgcacaacc tgctggtggc ccacgccctg gcctgggcgc tctacgaccg 2280

gcagttcagg ccctcacagc gcgggcgcgt gtcgctgtcg ctgcacggcg actgggcgga 2340

acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcggcc gagcgcttcc tgcagttcga 2400

gatcgcctgg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac tacccgcggg ccatgaggga 2460

atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcaccga 2520

ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac 2580

taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca 2640

gtttctgcag gacatcaccc gcctgagcte ccccacgcgc ctggctgtga ttcccctgggg 2700

ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac 2760

cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg 2820

gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta 2880

ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttggattct tcacatctga 2940

ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagtg atcagcagca ggggcttccc 3000

ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacgagt gcactgtctg 3060

cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat atcctgggt tgttgcttct tctccacct 3120

ggttctacte ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc 3180

aaaaaactta caacacatac cattaaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct 3240

gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc 3279

<210> 4
<211> 1044
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 4

Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205

Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220

Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225 230 235 240

Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
245 250 255

Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
260 265 270

Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
275 280 285

Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
290 295 300

Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305 310 315 320

Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
325 330 335

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
340 345 350

Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
355 360 365

Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
370 375 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385 390 395 400

Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
405 410 415

Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
420 425 430

Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
435 440 445

Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
450 455 460

Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465 470 475 480

Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
485 490 495

His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
500 505 510

Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
515 520 525

Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln
530 535 540

Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560

Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
580 585 590

Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
595 600 605

Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620

Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625 630 635 640

Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
645 650 655

His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
660 665 670

Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685

Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700

Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705 710 715 720

Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
725 730 735

Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750

Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780

Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800

Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815

Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
820 825 830

His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845

Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860

Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880

Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895

Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910

Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925

Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940

Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 5
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 5

Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala
1 5 10 15

Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile
20 25 30

Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg
35 40 45

Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr
50 55 60

Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu
65 70 75 80

Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp
85 90 95

Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly
100 105 110

Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val
115 120 125

Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln
130 135 140

Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg
145 150 155 160

Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr
165 170 175

Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala
180 185 190

Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr
195 200 205

```
Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu
    210                 215                 220

Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala
225                 230                 235                 240

Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile
                245                 250                 255

Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys
            260                 265                 270

Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu
        275                 280                 285

Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys
    290                 295                 300

Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe
305                 310                 315                 320

Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn
                325                 330                 335

Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln
            340                 345                 350

Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
        355                 360                 365

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr
    370                 375                 380

Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala
385                 390                 395                 400

Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg
                405                 410                 415

Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu
            420                 425                 430

Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly
        435                 440                 445

Phe
```

<210> 6
<211> 437
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 6

```
Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
1               5                  10                  15

Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
            20                  25                  30

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
        35                  40                  45

Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro
    50                  55                  60

Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
                85                  90                  95

His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
            100                 105                 110

Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
        115                 120                 125

Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
    130                 135                 140

Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
145                 150                 155                 160

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
                165                 170                 175

Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
            180                 185                 190

Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
        195                 200                 205

Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
    210                 215                 220
```

Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
225 230 235 240

Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
245 250 255

Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
260 265 270

Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
275 280 285

Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
290 295 300

Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
305 310 315 320

Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu
325 330 335

Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met
340 345 350

Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp
355 360 365

Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys
370 375 380

Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser
385 390 395 400

Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala
405 410 415

Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile
420 425 430

Asp Ser Asn Gly Phe
435

<210> 7
<211> 949
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 7

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro

1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130 135 140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145 150 155 160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165 170 175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180 185 190

His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
195 200 205

Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
210 215 220

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
225 230 235 240

Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
245 250 255

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro

```
            260                 265                 270

Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
        275                 280                 285

Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
    290                 295                 300

Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
                325                 330                 335

Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
            340                 345                 350

Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
        355                 360                 365

Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
    370                 375                 380

Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
                405                 410                 415

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
            420                 425                 430

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
        435                 440                 445

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
    450                 455                 460

Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465                 470                 475                 480

Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
                485                 490                 495

Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
            500                 505                 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
```

```
        515                 520                 525

Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
    530                 535                 540

Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545                 550                 555                 560

Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
                565                 570                 575

Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
            580                 585                 590

Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
        595                 600                 605

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
    610                 615                 620

Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625                 630                 635                 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
                645                 650                 655

Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
            660                 665                 670

Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
        675                 680                 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
    690                 695                 700

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705                 710                 715                 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
                725                 730                 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
            740                 745                 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
        755                 760                 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
```

770 775 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu
945

<210> 8
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 8

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala

<210> 9
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 9

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Arg Arg Leu Arg Ala
20 25

<210> 10
<211> 45
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 10
ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca 45

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 13
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 13

Gly
1

<210> 14
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 14

Gly Gly
1

<210> 15
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 15

Gly Ser
1

<210> 16
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 16

Gly Gly Ser
1

<210> 17
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 17

Ala
1

<210> 18
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 18

Ala Ala
1

<210> 19
<211> 1228
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 19

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

```
Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
                325                 330                 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
            340                 345                 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
        355                 360                 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
    370                 375                 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385                 390                 395                 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
            420                 425                 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
        435                 440                 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
                485                 490                 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
            500                 505                 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
        515                 520                 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
    530                 535                 540
```

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
980 985 990

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
995 1000 1005

Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
1010 1015 1020

Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
1025 1030 1035

Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
1040 1045 1050

Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
1055 1060 1065

Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
1070 1075 1080

Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Glu Thr Leu Glu
1085 1090 1095

Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
1100 1105 1110

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
1115 1120 1125

Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
1130 1135 1140

Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
1145 1150 1155

Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
1160 1165 1170

Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
1175 1180 1185

Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
1190 1195 1200

Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
1205 1210 1215

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1220 1225

<210> 20
<211> 1220
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 20

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
20 25 30

```
Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
        35                  40                  45

Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala
    50                  55                  60

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
65                  70                  75                  80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
            100                 105                 110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
    130                 135                 140

Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu
145                 150                 155                 160

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
                165                 170                 175

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
        195                 200                 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
    210                 215                 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
                245                 250                 255

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
            260                 265                 270

Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
        275                 280                 285
```

```
Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
    290                 295                 300

Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305                 310                 315                 320

Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
                325                 330                 335

Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
            340                 345                 350

Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
        355                 360                 365

Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
    370                 375                 380

Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385                 390                 395                 400

Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
                405                 410                 415

Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
            420                 425                 430

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
        435                 440                 445

Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
    450                 455                 460

Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
465                 470                 475                 480

Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
                485                 490                 495

Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
            500                 505                 510

Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
        515                 520                 525

Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
    530                 535                 540
```

```
His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg
545                 550                 555                 560

Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu
                565                 570                 575

Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala
            580                 585                 590

Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu
        595                 600                 605

Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr
    610                 615                 620

Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro
625                 630                 635                 640

Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu
                645                 650                 655

Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His
            660                 665                 670

Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
        675                 680                 685

Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
    690                 695                 700

Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
705                 710                 715                 720

Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
                725                 730                 735

Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
            740                 745                 750

Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
        755                 760                 765

Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
    770                 775                 780

Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
785                 790                 795                 800
```

Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
805 810 815

Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
820 825 830

Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
835 840 845

Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
850 855 860

Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
865 870 875 880

Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
885 890 895

Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
900 905 910

Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
915 920 925

Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
930 935 940

Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
945 950 955 960

Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
980 985 990

Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu
995 1000 1005

Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
1010 1015 1020

Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile
1025 1030 1035

Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val
1040 1045 1050

Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg
1055 1060 1065

Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg
1070 1075 1080

Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
1085 1090 1095

Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
1100 1105 1110

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser
1115 1120 1125

Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro
1130 1135 1140

Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro
1145 1150 1155

Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala
1160 1165 1170

Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
1175 1180 1185

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr
1190 1195 1200

His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys
1205 1210 1215

Phe Ile
1220

<210> 21
<211> 762
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 21

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro

163

35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn

```
    290                 295                 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
                325                 330                 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
            340                 345                 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
        355                 360                 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
    370                 375                 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385                 390                 395                 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
            420                 425                 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
        435                 440                 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
                485                 490                 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
            500                 505                 510

Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        515                 520                 525

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn
```

545 550 555 560

Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro
565 570 575

His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly
580 585 590

Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp
595 600 605

Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys
610 615 620

Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
625 630 635 640

Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
645 650 655

Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg
660 665 670

Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His
675 680 685

Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu
690 695 700

Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
705 710 715 720

Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly
725 730 735

Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
740 745 750

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
755 760

<210> 22
<211> 752
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 22

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro
20 25 30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala
35 40 45

Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln
50 55 60

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg
65 70 75 80

Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys
85 90 95

Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met
100 105 110

His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro
115 120 125

Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg
130 135 140

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

Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala
165 170 175

Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu
180 185 190

Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp
195 200 205

Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly
210 215 220

His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu
225 230 235 240

Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala
245 250 255

Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val
260 265 270

Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
275 280 285

Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
290 295 300

Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
305 310 315 320

Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
325 330 335

Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
340 345 350

Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
355 360 365

Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
370 375 380

Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
385 390 395 400

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
405 410 415

Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
420 425 430

Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
435 440 445

Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
450 455 460

Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
465 470 475 480

Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
485 490 495

Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn
515 520 525

```
Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr
     530                 535                 540

Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
545                 550                 555                 560

His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile
                565                 570                 575

Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
            580                 585                 590

Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr
        595                 600                 605

Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly
    610                 615                 620

Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
625                 630                 635                 640

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser
                645                 650                 655

Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr
            660                 665                 670

Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg
        675                 680                 685

Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro
    690                 695                 700

Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
705                 710                 715                 720

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
                725                 730                 735

Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
            740                 745                 750
```

<210> 23
<211> 1215
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 23

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

```
Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
            260                 265                 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
        275                 280                 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
                325                 330                 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
            340                 345                 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
        355                 360                 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
    370                 375                 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385                 390                 395                 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
            420                 425                 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
        435                 440                 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
                485                 490                 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
            500                 505                 510
```

```
Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala
        515                 520                 525

Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly
    530                 535                 540

Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro
545                 550                 555                 560

Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro
                565                 570                 575

Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val
            580                 585                 590

Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg
        595                 600                 605

Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val
    610                 615                 620

Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu
625                 630                 635                 640

Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu
                645                 650                 655

Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu
            660                 665                 670

Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly
        675                 680                 685

Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala
    690                 695                 700

Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser
705                 710                 715                 720

Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala
                725                 730                 735

Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly
            740                 745                 750

Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met
        755                 760                 765
```

Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu
770 775 780

Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser
785 790 795 800

Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu
805 810 815

Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly
820 825 830

Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln
835 840 845

Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu
850 855 860

Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser
865 870 875 880

Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys
885 890 895

Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val
900 905 910

Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg
915 920 925

Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln
930 935 940

Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
945 950 955 960

Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Glu Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala
980 985 990

Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr
995 1000 1005

Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
1010 1015 1020

```
His Val  Asp Gly Ala Pro His  Gln Thr Ile Tyr Ser  Ala Leu Met
    1025                1030                1035

Ile Arg  Ser Glu Asp Ala Gly  Phe Val Val Ile Thr  Gly Val Met
    1040                1045                1050

Ser Arg  Arg Tyr Leu Cys Met  Asp Phe Arg Gly Asn  Ile Phe Gly
    1055                1060                1065

Ser His  Tyr Phe Asp Pro Glu  Asn Cys Arg Phe Gln  His Gln Thr
    1070                1075                1080

Leu Glu  Asn Gly Tyr Asp Val  Tyr His Ser Pro Gln  Tyr His Phe
    1085                1090                1095

Leu Val  Ser Leu Gly Arg Ala  Lys Arg Ala Phe Leu  Pro Gly Met
    1100                1105                1110

Asn Pro  Pro Pro Tyr Ser Gln  Phe Leu Ser Arg Arg  Asn Glu Ile
    1115                1120                1125

Pro Leu  Ile His Phe Asn Thr  Pro Ile Pro Arg Arg  His Thr Gln
    1130                1135                1140

Ser Ala  Glu Asp Asp Ser Glu  Arg Asp Pro Leu Asn  Val Leu Lys
    1145                1150                1155

Pro Arg  Ala Arg Met Thr Pro  Ala Pro Ala Ser Cys  Ser Gln Glu
    1160                1165                1170

Leu Pro  Ser Ala Glu Asp Asn  Ser Pro Met Ala Ser  Asp Pro Leu
    1175                1180                1185

Gly Val  Val Arg Gly Gly Arg  Val Asn Thr His Ala  Gly Gly Thr
    1190                1195                1200

Gly Pro  Glu Gly Cys Arg Pro  Phe Ala Lys Phe Ile
    1205                1210                1215
```

<210> 24
<211> 1189
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 24

```
Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1               5                  10                  15
```

```
Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro
            20                  25                  30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala
        35                  40                  45

Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln
    50                  55                  60

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg
65                  70                  75                  80

Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met
            100                 105                 110

His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro
        115                 120                 125

Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg
    130                 135                 140

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

Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala
                165                 170                 175

Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu
            180                 185                 190

Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp
        195                 200                 205

Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly
    210                 215                 220

His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu
225                 230                 235                 240

Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val
            260                 265                 270
```

Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
275 280 285

Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
290 295 300

Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
305 310 315 320

Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
325 330 335

Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
340 345 350

Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
355 360 365

Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
370 375 380

Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
385 390 395 400

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
405 410 415

Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
420 425 430

Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
435 440 445

Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
450 455 460

Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
465 470 475 480

Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
485 490 495

Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Thr Phe Pro Cys Asp
500 505 510

Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu
515 520 525

Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser
530 535 540

Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser
545 550 555 560

Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln
565 570 575

Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile
580 585 590

Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr
595 600 605

Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val
610 615 620

Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu
625 630 635 640

Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe
645 650 655

Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys
660 665 670

Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser
675 680 685

Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr
690 695 700

Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu
705 710 715 720

Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys
725 730 735

Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu
740 745 750

Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu
755 760 765

Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys
770 775 780

```
Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr
785                 790                 795                 800

Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp
                805                 810                 815

Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro
            820                 825                 830

Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp
        835                 840                 845

Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly
    850                 855                 860

Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr
865                 870                 875                 880

Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
                885                 890                 895

Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala
            900                 905                 910

Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys
        915                 920                 925

Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Gly
    930                 935                 940

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
945                 950                 955                 960

Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly
                965                 970                 975

Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
            980                 985                 990

Ile His Lys Asn Gly His Val Asp  Gly Ala Pro His Gln  Thr Ile Tyr
        995                 1000                1005

Ser Ala  Leu Met Ile Arg Ser  Glu Asp Ala Gly Phe  Val Val Ile
    1010                1015                1020

Thr Gly  Val Met Ser Arg Arg  Tyr Leu Cys Met Asp  Phe Arg Gly
    1025                1030                1035
```

Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe
1040 1045 1050

Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro
1055 1060 1065

Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
1070 1075 1080

Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
1085 1090 1095

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg
1100 1105 1110

Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu
1115 1120 1125

Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser
1130 1135 1140

Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala
1145 1150 1155

Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
1160 1165 1170

Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe
1175 1180 1185

Ile

<210> 25
<211> 1219
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 25

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala

50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Glu Pro
260 265 270

Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro
275 280 285

Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp
290 295 300

Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His

305 310 315 320

Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala
325 330 335

Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser
340 345 350

Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn
355 360 365

Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr
370 375 380

Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly
385 390 395 400

Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg
405 410 415

Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp
420 425 430

Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala
435 440 445

Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe
450 455 460

Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val
465 470 475 480

Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly
485 490 495

Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His
500 505 510

Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly
515 520 525

Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg
530 535 540

Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val
545 550 555 560

Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu

565 570 575

Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser
580 585 590

Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe
595 600 605

Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg
610 615 620

Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu
625 630 635 640

Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val
645 650 655

Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys
660 665 670

Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp
675 680 685

Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His
690 695 700

Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser
705 710 715 720

Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys
725 730 735

Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu
740 745 750

Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr
755 760 765

Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr
770 775 780

Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val
785 790 795 800

Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln
805 810 815

Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe

820 825 830

Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val
835 840 845

Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val
850 855 860

Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro
865 870 875 880

Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn
885 890 895

Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln
900 905 910

Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr
915 920 925

Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His
930 935 940

Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn
945 950 955 960

Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys
965 970 975

Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe
980 985 990

Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro
995 1000 1005

Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu
1010 1015 1020

Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
1025 1030 1035

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
1040 1045 1050

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln
1055 1060 1065

Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala

1070 1075 1080

Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe
1085 1090 1095

Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
1100 1105 1110

Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met
1115 1120 1125

Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
1130 1135 1140

Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
1145 1150 1155

Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
1160 1165 1170

Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn
1175 1180 1185

Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu
1190 1195 1200

Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser
1205 1210 1215

Leu

<210> 26
<211> 700
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 26

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
245 250 255

Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
260 265 270

Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
275 280 285

His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
290 295 300

Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
305 310 315 320

Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
325 330 335

Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
340 345 350

Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
355 360 365

Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
370 375 380

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
385 390 395 400

Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
405 410 415

Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
420 425 430

Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
435 440 445

Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
450 455 460

Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
465 470 475 480

Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
485 490 495

Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
500 505 510

Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
515 520 525

Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
530 535 540

Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
545 550 555 560

Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
565 570 575

His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
580 585 590

Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
595 600 605

Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
610 615 620

Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625 630 635 640

Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
645 650 655

Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670

Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe
690 695 700

<210> 27
<211> 688
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 27

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
        115                 120                 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145                 150                 155                 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
                165                 170                 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
            180                 185                 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
    210                 215                 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
                245                 250                 255

Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
            260                 265                 270

Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
        275                 280                 285

Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
    290                 295                 300

Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
305                 310                 315                 320

Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
                325                 330                 335

Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
            340                 345                 350
```

Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
355 360 365

Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
370 375 380

Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
385 390 395 400

Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
405 410 415

Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
420 425 430

Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
435 440 445

Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
450 455 460

Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
485 490 495

Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
500 505 510

Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
515 520 525

Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
530 535 540

Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
545 550 555 560

Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
565 570 575

Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
580 585 590

Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
595 600 605

Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
610 615 620

Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
625 630 635 640

Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
645 650 655

Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
660 665 670

Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
675 680 685

<210> 28
<211> 1149
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 28

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

```
Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145                 150                 155                 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
                165                 170                 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
            180                 185                 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
    210                 215                 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225                 230                 235                 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
                245                 250                 255

Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
            260                 265                 270

Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
        275                 280                 285

His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
    290                 295                 300

Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
305                 310                 315                 320

Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
                325                 330                 335

Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
            340                 345                 350

Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
        355                 360                 365

Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
    370                 375                 380

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
                405                 410                 415

Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
            420                 425                 430

Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
        435                 440                 445

Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
    450                 455                 460

Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
465                 470                 475                 480

Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
                485                 490                 495

Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
            500                 505                 510

Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
        515                 520                 525

Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
    530                 535                 540

Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
545                 550                 555                 560

Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
                565                 570                 575

His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
            580                 585                 590

Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
        595                 600                 605

Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
    610                 615                 620

Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625                 630                 635                 640

Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
                645                 650                 655
```

Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670

Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Gln Gly Thr Phe
690 695 700

Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu
705 710 715 720

Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe
725 730 735

Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu
740 745 750

Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala
755 760 765

Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu
770 775 780

Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu
785 790 795 800

Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr
805 810 815

Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val
820 825 830

Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly
835 840 845

Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu
850 855 860

Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile
865 870 875 880

Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu
885 890 895

Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His
900 905 910

```
Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser
        915                 920                 925

Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His
    930                 935                 940

Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln
945                 950                 955                 960

Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile
                965                 970                 975

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu
            980                 985                 990

Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys  Lys Phe Ile Lys Gly  Thr Ala Asp
        995                 1000                1005

Phe Phe  Ala Leu Cys Phe Gly  Pro Thr Leu Ser Phe  Gln Leu Leu
    1010                1015                1020

Asp Pro  His Met Lys Phe Arg  Gln Leu Glu Ser Pro  Asn Leu Arg
    1025                1030                1035

Gln Leu  Leu Ser Trp Ile Asp  Leu Glu Phe Asn His  Pro Gln Ile
    1040                1045                1050

Phe Ile  Val Glu Asn Gly Trp  Phe Val Ser Gly Thr  Thr Lys Arg
    1055                1060                1065

Asp Asp  Ala Lys Tyr Met Tyr  Tyr Leu Lys Lys Phe  Ile Met Glu
    1070                1075                1080

Thr Leu  Lys Ala Ile Lys Leu  Asp Gly Val Asp Val  Ile Gly Tyr
    1085                1090                1095

Thr Ala  Trp Ser Leu Met Asp  Gly Phe Glu Trp His  Arg Gly Tyr
    1100                1105                1110

Ser Ile  Arg Arg Gly Leu Phe  Tyr Val Asp Phe Leu  Ser Gln Asp
    1115                1120                1125

Lys Met  Leu Leu Pro Lys Ser  Ser Ala Leu Phe Tyr  Gln Lys Leu
    1130                1135                1140

Ile Glu  Lys Asn Gly Phe
    1145
```

<210> 29
<211> 1125
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 29

```
Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1               5                  10                  15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
        35                  40                  45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65                  70                  75                  80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
                85                  90                  95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
        115                 120                 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145                 150                 155                 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
                165                 170                 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
            180                 185                 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
    210                 215                 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
```

225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
245 250 255

Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
275 280 285

Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
290 295 300

Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
305 310 315 320

Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
325 330 335

Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
340 345 350

Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
355 360 365

Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
370 375 380

Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
385 390 395 400

Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
405 410 415

Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
420 425 430

Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
435 440 445

Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
450 455 460

Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala

485 490 495

Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
500 505 510

Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
515 520 525

Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
530 535 540

Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
545 550 555 560

Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
565 570 575

Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
580 585 590

Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
595 600 605

Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
610 615 620

Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
625 630 635 640

Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
645 650 655

Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
660 665 670

Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
675 680 685

Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
690 695 700

Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
705 710 715 720

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
725 730 735

Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro

740 745 750

Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
755 760 765

Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
770 775 780

His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
785 790 795 800

Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
805 810 815

Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
820 825 830

Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
835 840 845

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
850 855 860

Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
865 870 875 880

Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
885 890 895

Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
900 905 910

Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
915 920 925

Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
930 935 940

Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
945 950 955 960

Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
965 970 975

Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
980 985 990

Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile

995 1000 1005

Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly
1010 1015 1020

Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu
1025 1030 1035

Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
1040 1045 1050

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
1055 1060 1065

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly
1070 1075 1080

Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly
1085 1090 1095

Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met
1100 1105 1110

Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
1115 1120 1125

<210> 30
<211> 2157
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 30

Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys
1 5 10 15

Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys
20 25 30

Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys
35 40 45

Cys Cys Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr
50 55 60

Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Ala Cys
85 90 95

```
Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala
            100                 105                 110

Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly
        115                 120                 125

Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr
    130                 135                 140

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly
145                 150                 155                 160

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
                165                 170                 175

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly
            180                 185                 190

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly
        195                 200                 205

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly
    210                 215                 220

Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ala
225                 230                 235                 240

Thr Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Cys Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Thr Ala Cys Thr
        275                 280                 285

Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Cys
    290                 295                 300

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
                325                 330                 335

Thr Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Thr Ala Gly
            340                 345                 350
```

Organizacion y
Digitalizacion OSA Ltda

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

# SOLICITUD
# PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 10-92102

54. TÍTULO 2/3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DOMICILIO

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

```
Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala
        355                 360                 365

Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Cys
    370                 375                 380

Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly
385                 390                 395                 400

Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys
                405                 410                 415

Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys
            420                 425                 430

Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly
        435                 440                 445

Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala
    450                 455                 460

Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr
465                 470                 475                 480

Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Ala Cys Gly Thr Ala Thr Gly Gly
                485                 490                 495

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr
            500                 505                 510

Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys
    530                 535                 540

Thr Cys Gly Gly Ala Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys
545                 550                 555                 560

Ala Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly
                565                 570                 575

Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly Cys
            580                 585                 590

Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala
        595                 600                 605
```

```
Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys
625                 630                 635                 640

Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly
                645                 650                 655

Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly
            660                 665                 670

Cys Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys
        675                 680                 685

Gly Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Gly
    690                 695                 700

Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Cys Gly Cys
705                 710                 715                 720

Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys
                725                 730                 735

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala
            740                 745                 750

Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly
        755                 760                 765

Cys Ala Thr Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
    770                 775                 780

Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys
785                 790                 795                 800

Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly Ala
                805                 810                 815

Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Ala Gly
            820                 825                 830

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly
        835                 840                 845

Ala Thr Gly Gly Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala
    850                 855                 860
```

```
Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys
865                 870                 875                 880

Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys
                885                 890                 895

Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala
            900                 905                 910

Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly
        915                 920                 925

Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys
    930                 935                 940

Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr
945                 950                 955                 960

Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly
                965                 970                 975

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly
            980                 985                 990

Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys  Ala Gly Gly Gly Gly  Cys Cys Ala
        995                 1000                1005

Cys Thr  Thr Gly Gly Ala Ala  Thr Cys Thr Gly Ala  Cys Ala Thr
    1010                1015                1020

Gly Thr  Thr Cys Thr Cys Thr  Thr Cys Gly Cys Cys  Cys Cys Thr
    1025                1030                1035

Gly Gly  Ala Gly Ala Cys Cys  Gly Ala Cys Ala Gly  Cys Ala Thr
    1040                1045                1050

Gly Gly  Ala Cys Cys Cys Ala  Thr Thr Thr Gly Gly  Gly Cys Thr
    1055                1060                1065

Thr Gly  Thr Cys Ala Cys Cys  Gly Gly Ala Cys Thr  Gly Gly Ala
    1070                1075                1080

Gly Gly  Cys Cys Gly Thr Gly  Ala Gly Gly Ala Gly  Thr Cys Cys
    1085                1090                1095

Cys Ala  Gly Cys Thr Thr Thr  Gly Ala Gly Ala Ala  Gly Thr Ala
    1100                1105                1110
```

```
Ala Cys  Thr Gly Ala Gly Ala  Cys Cys Ala Thr Gly  Cys Cys Cys
     1115                 1120                 1125

Gly Gly  Gly Cys Cys Thr Cys  Thr Thr Cys Ala Cys  Thr Gly Cys
     1130                 1135                 1140

Thr Gly  Cys Cys Ala Gly Gly  Gly Gly Cys Thr Gly  Thr Gly Gly
     1145                 1150                 1155

Thr Ala  Cys Cys Thr Gly Cys  Ala Gly Cys Gly Thr  Gly Gly Gly
     1160                 1165                 1170

Gly Gly  Ala Cys Gly Thr Gly  Cys Thr Thr Cys Thr  Ala Cys Ala
     1175                 1180                 1185

Ala Gly  Ala Ala Cys Ala Gly  Thr Cys Cys Thr Gly  Ala Gly Thr
     1190                 1195                 1200

Cys Cys  Ala Cys Gly Thr Thr  Cys Thr Gly Thr Thr  Thr Ala Gly
     1205                 1210                 1215

Cys Thr  Thr Thr Ala Gly Gly  Ala Ala Gly Ala Ala  Ala Cys Ala
     1220                 1225                 1230

Thr Cys  Thr Ala Gly Ala Ala  Gly Thr Thr Gly Thr  Ala Cys Ala
     1235                 1240                 1245

Thr Ala  Thr Thr Cys Ala Gly  Ala Gly Thr Thr Thr  Thr Cys Cys
     1250                 1255                 1260

Ala Thr  Thr Gly Gly Cys Ala  Gly Thr Gly Cys Cys  Ala Gly Thr
     1265                 1270                 1275

Thr Thr  Cys Thr Ala Gly Cys  Cys Ala Ala Thr Ala  Gly Ala Cys
     1280                 1285                 1290

Thr Thr  Gly Thr Cys Thr Gly  Ala Thr Cys Ala Thr  Ala Ala Cys
     1295                 1300                 1305

Ala Thr  Thr Gly Thr Ala Ala  Gly Cys Cys Thr Gly  Thr Ala Gly
     1310                 1315                 1320

Cys Thr  Thr Gly Cys Cys Cys  Ala Gly Cys Thr Gly  Cys Thr Gly
     1325                 1330                 1335

Cys Cys  Thr Gly Gly Gly Cys  Cys Cys Cys Cys Ala  Thr Thr Cys
     1340                 1345                 1350
```

Thr Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly Gly Thr Thr
1355 1360 1365

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr
1370 1375 1380

Gly Cys Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys
1385 1390 1395

Thr Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys
1400 1405 1410

Ala Thr Cys Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys
1415 1420 1425

Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1430 1435 1440

Ala Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys
1445 1450 1455

Thr Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Thr Thr
1460 1465 1470

Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys
1475 1480 1485

Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
1490 1495 1500

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Gly Thr
1505 1510 1515

Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Cys
1520 1525 1530

Ala Gly Gly Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly
1535 1540 1545

Thr Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala
1550 1555 1560

Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys
1565 1570 1575

Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Thr Cys
1580 1585 1590

Thr Ala Thr Ala Thr Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys
1595 1600 1605

Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Cys
1610 1615 1620

Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys
1625 1630 1635

Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr
1640 1645 1650

Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Cys
1655 1660 1665

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala
1670 1675 1680

Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly
1685 1690 1695

Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys
1700 1705 1710

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly
1715 1720 1725

Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys
1730 1735 1740

Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala
1745 1750 1755

Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr
1760 1765 1770

Ala Ala Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Gly Gly
1775 1780 1785

Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala
1790 1795 1800

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala
1805 1810 1815

Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr
1820 1825 1830

```
Cys Ala  Cys Ala Thr Gly Cys  Cys Thr Cys Cys Cys  Cys Ala Thr
     1835                1840                1845

Gly Gly  Ala Thr Thr Gly Gly  Gly Gly Cys Cys Thr  Cys Cys Cys
     1850                1855                1860

Ala Gly  Gly Cys Cys Cys Cys  Cys Cys Ala Cys Cys  Thr Thr Ala
     1865                1870                1875

Thr Gly  Thr Cys Ala Ala Cys  Cys Thr Gly Cys Ala  Cys Thr Thr
     1880                1885                1890

Cys Thr  Thr Gly Thr Thr Cys  Ala Ala Ala Ala Ala  Thr Cys Ala
     1895                1900                1905

Gly Gly  Ala Ala Ala Ala Gly  Ala Ala Ala Ala Gly  Ala Thr Thr
     1910                1915                1920

Thr Gly  Ala Ala Gly Ala Cys  Cys Cys Cys Ala Ala  Gly Thr Cys
     1925                1930                1935

Thr Thr  Gly Thr Cys Ala Ala  Thr Ala Ala Cys Thr  Thr Gly Cys
     1940                1945                1950

Thr Gly  Thr Gly Thr Gly Gly  Ala Ala Gly Cys Ala  Gly Cys Gly
     1955                1960                1965

Gly Gly  Gly Gly Ala Ala Gly  Ala Cys Cys Thr Ala  Gly Ala Ala
     1970                1975                1980

Cys Cys  Cys Thr Thr Thr Cys  Cys Cys Cys Ala Gly  Cys Ala Cys
     1985                1990                1995

Thr Thr  Gly Gly Thr Thr Thr  Thr Cys Cys Ala Ala  Cys Ala Thr
     2000                2005                2010

Gly Ala  Thr Ala Thr Thr Thr  Ala Thr Gly Ala Gly  Thr Ala Ala
     2015                2020                2025

Thr Thr  Thr Ala Thr Thr Thr  Thr Gly Ala Thr Ala  Thr Gly Thr
     2030                2035                2040

Ala Cys  Ala Thr Cys Thr Cys  Thr Thr Ala Thr Thr  Thr Thr Cys
     2045                2050                2055

Thr Thr  Ala Cys Ala Thr Thr  Ala Thr Thr Thr Ala  Thr Gly Cys
     2060                2065                2070
```

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Thr Thr
2075 2080 2085

Ala Thr Gly Thr Ala Thr Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Ala Gly
2090 2095 2100

Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Gly Thr Ala Thr Ala Thr
2105 2110 2115

Thr Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr
2120 2125 2130

Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
2135 2140 2145

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
2150 2155

<210> 31
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 31

Met Arg Ser Gly Cys Val Val Val His Val Trp Ile Leu Ala Gly Leu
1 5 10 15

Trp Leu Ala Val Ala Gly Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro
20 25 30

His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
35 40 45

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
50 55 60

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
85 90 95

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
100 105 110

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
115 120 125

```
Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
                165                 170                 175

Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
            180                 185                 190

Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
        195                 200                 205

Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
    210                 215
```

<210> 32
<211> 940
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 32

```
Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Thr Cys
1               5                   10                  15

Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
            20                  25                  30

Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys
        35                  40                  45

Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
    50                  55                  60

Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly
65                  70                  75                  80

Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys
                85                  90                  95

Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr
        115                 120                 125
```

```
Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly
    130                 135                 140

Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly
145                 150                 155                 160

Ala Cys Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Ala
                165                 170                 175

Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly
            180                 185                 190

Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
        195                 200                 205

Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys
    210                 215                 220

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys
225                 230                 235                 240

Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys
                245                 250                 255

Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly
        275                 280                 285

Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly
    290                 295                 300

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys
305                 310                 315                 320

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly
                325                 330                 335

Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala
            340                 345                 350

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
        355                 360                 365

Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala
    370                 375                 380
```

```
Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala
385                 390                 395                 400

Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly
                405                 410                 415

Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly
            420                 425                 430

Gly Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala
        435                 440                 445

Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly
    450                 455                 460

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
465                 470                 475                 480

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr
                485                 490                 495

Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly
            500                 505                 510

Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly
        515                 520                 525

Cys Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr
    530                 535                 540

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys
545                 550                 555                 560

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys
                565                 570                 575

Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
            580                 585                 590

Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Ala
        595                 600                 605

Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys
    610                 615                 620

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr
625                 630                 635                 640
```

```
Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Gly Gly
                645                 650                 655

Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Ala Cys Thr Cys
            660                 665                 670

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
        675                 680                 685

Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys
    690                 695                 700

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
705                 710                 715                 720

Thr Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala
                725                 730                 735

Thr Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala
            740                 745                 750

Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
        755                 760                 765

Thr Ala Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys
    770                 775                 780

Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr
785                 790                 795                 800

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr
                805                 810                 815

Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
            820                 825                 830

Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala
        835                 840                 845

Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly Ala
    850                 855                 860

Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly
865                 870                 875                 880

Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
                885                 890                 895
```

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
900 905 910

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
915 920 925

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
930 935 940

<210> 33
<211> 209
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 33

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser
1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro
20 25 30

Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val Arg Gln Arg Tyr
35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg
50 55 60

Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser Pro Glu Ser Leu
65 70 75 80

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
165 170 175

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

180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
195 200 205

Ser

<210> 34
<211> 3018
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 34

Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15

Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Gly Gly Ala Thr Cys Cys
20 25 30

Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly
35 40 45

Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Ala
50 55 60

Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly
65 70 75 80

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala
85 90 95

Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr
100 105 110

Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys
115 120 125

Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala
130 135 140

Cys Gly Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly
145 150 155 160

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys
165 170 175

Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly
180 185 190

```
Thr Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Gly Thr
        195                 200                 205

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys
    210                 215                 220

Ala Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys
225                 230                 235                 240

Thr Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
                245                 250                 255

Thr Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
            260                 265                 270

Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala
        275                 280                 285

Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr
    290                 295                 300

Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr
305                 310                 315                 320

Gly Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys Gly
                325                 330                 335

Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr
            340                 345                 350

Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly
        355                 360                 365

Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly
    370                 375                 380

Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr
385                 390                 395                 400

Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys
                405                 410                 415

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala
            420                 425                 430

Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Ala Ala
        435                 440                 445
```

```
Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Cys
    450                 455                 460

Thr Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala
465                 470                 475                 480

Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala
                485                 490                 495

Cys Cys Ala Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Thr Ala Cys Gly Ala Cys Gly Thr Cys Thr Ala Cys Cys
        515                 520                 525

Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala Thr Cys Ala
    530                 535                 540

Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly
545                 550                 555                 560

Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly
                565                 570                 575

Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr
            580                 585                 590

Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Ala Cys
        595                 600                 605

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys
    610                 615                 620

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys
625                 630                 635                 640

Cys Cys Thr Ala Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys
                645                 650                 655

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys
            660                 665                 670

Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
        675                 680                 685

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly
    690                 695                 700
```

Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly
705 710 715 720

Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys
725 730 735

Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys
740 745 750

Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Cys
755 760 765

Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly Cys
770 775 780

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly
785 790 795 800

Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Thr
805 810 815

Thr Ala Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly
820 825 830

Cys Gly Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly
835 840 845

Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly
850 855 860

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly
865 870 875 880

Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
885 890 895

Ala Thr Cys Thr Ala Gly Gly Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala
900 905 910

Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala
915 920 925

Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala
930 935 940

Cys Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly
945 950 955 960

Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys
965 970 975

Gly Thr Thr Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala
980 985 990

Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly
995 1000 1005

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Cys
1010 1015 1020

Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr
1025 1030 1035

Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr
1040 1045 1050

Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr
1055 1060 1065

Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Thr
1070 1075 1080

Gly Gly Gly Gly Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr
1085 1090 1095

Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala
1100 1105 1110

Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala
1115 1120 1125

Thr Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala
1130 1135 1140

Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr
1145 1150 1155

Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly
1160 1165 1170

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys
1175 1180 1185

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr
1190 1195 1200

```
Cys Thr  Cys Thr Thr Cys Cys  Thr Thr Gly Thr Gly  Cys Cys Thr
     1205                 1210                 1215

Cys Thr  Cys Cys Thr Cys Thr  Thr Thr Ala Thr Cys  Ala Cys Thr
     1220                 1225                 1230

Thr Thr  Thr Ala Ala Gly Cys  Ala Thr Ala Ala Ala  Ala Ala Ala
     1235                 1240                 1245

Ala Ala  Ala Ala Ala Ala Ala  Ala Ala Ala Ala Ala  Ala Ala Ala
     1250                 1255                 1260

Ala Ala  Ala Ala Ala Ala Ala  Ala Ala Ala Ala Gly  Cys Ala Gly
     1265                 1270                 1275

Thr Gly  Gly Gly Thr Thr Cys  Cys Thr Gly Ala Gly  Cys Thr Cys
     1280                 1285                 1290

Ala Ala  Gly Ala Cys Thr Thr  Thr Gly Ala Ala Gly  Gly Thr Gly
     1295                 1300                 1305

Thr Ala  Gly Gly Gly Ala Ala  Gly Ala Gly Gly Ala  Ala Ala Thr
     1310                 1315                 1320

Cys Gly  Gly Ala Gly Ala Thr  Cys Cys Cys Ala Gly  Ala Ala Gly
     1325                 1330                 1335

Cys Thr  Thr Cys Thr Cys Cys  Ala Cys Thr Gly Cys  Cys Cys Thr
     1340                 1345                 1350

Ala Thr  Gly Cys Ala Thr Thr  Thr Ala Thr Gly Thr  Thr Ala Gly
     1355                 1360                 1365

Ala Thr  Gly Cys Cys Cys Cys  Gly Ala Thr Cys Cys  Cys Ala Cys
     1370                 1375                 1380

Thr Gly  Gly Cys Ala Thr Thr  Thr Gly Ala Gly Thr  Gly Thr Gly
     1385                 1390                 1395

Cys Ala  Ala Ala Cys Cys Thr  Thr Gly Ala Cys Ala  Thr Thr Ala
     1400                 1405                 1410

Ala Cys  Ala Gly Cys Thr Gly  Ala Ala Thr Gly Gly  Gly Gly Cys
     1415                 1420                 1425

Ala Ala  Gly Thr Thr Gly Ala  Thr Gly Ala Ala Ala  Ala Cys Ala
     1430                 1435                 1440
```

```
Cys Thr  Ala Cys Thr Thr Thr  Cys Ala Ala Gly Cys  Cys Thr Thr
    1445                 1450                 1455

Cys Gly  Thr Thr Cys Thr Thr  Cys Cys Thr Thr Gly  Ala Gly Cys
    1460                 1465                 1470

Ala Thr  Cys Thr Cys Thr Gly  Gly Gly Gly Ala Ala  Gly Ala Gly
    1475                 1480                 1485

Cys Thr  Gly Thr Cys Ala Ala  Ala Ala Gly Ala Cys  Thr Gly Gly
    1490                 1495                 1500

Thr Gly  Gly Thr Ala Gly Gly  Cys Thr Gly Gly Thr  Gly Ala Ala
    1505                 1510                 1515

Ala Ala  Cys Thr Thr Gly Ala  Cys Ala Gly Cys Thr  Ala Gly Ala
    1520                 1525                 1530

Cys Thr  Thr Gly Ala Thr Gly  Cys Thr Thr Gly Cys  Thr Gly Ala
    1535                 1540                 1545

Ala Ala  Thr Gly Ala Gly Gly  Cys Ala Gly Gly Ala  Ala Thr Cys
    1550                 1555                 1560

Ala Thr  Ala Ala Thr Ala Gly  Ala Ala Ala Ala Cys  Thr Cys Ala
    1565                 1570                 1575

Gly Cys  Cys Thr Cys Cys Cys  Thr Ala Cys Ala Gly  Gly Gly Thr
    1580                 1585                 1590

Gly Ala  Gly Cys Ala Cys Cys  Thr Thr Cys Thr Gly  Thr Cys Thr
    1595                 1600                 1605

Cys Gly  Cys Thr Gly Thr Cys  Thr Cys Cys Cys Thr  Cys Thr Gly
    1610                 1615                 1620

Thr Gly  Cys Ala Gly Cys Cys  Ala Cys Ala Gly Cys  Cys Ala Gly
    1625                 1630                 1635

Ala Gly  Gly Gly Cys Cys Cys  Ala Gly Ala Ala Thr  Gly Gly Cys
    1640                 1645                 1650

Cys Cys  Cys Ala Cys Thr Cys  Thr Gly Thr Thr Cys  Cys Cys Ala
    1655                 1660                 1665

Ala Gly  Cys Ala Gly Thr Thr  Cys Ala Thr Gly Ala  Thr Ala Cys
    1670                 1675                 1680
```

Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly
1685 1690 1695

Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr
1700 1705 1710

Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr
1715 1720 1725

Ala Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
1730 1735 1740

Thr Thr Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Ala Cys
1745 1750 1755

Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys
1760 1765 1770

Thr Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys
1775 1780 1785

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr
1790 1795 1800

Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly
1805 1810 1815

Ala Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly
1820 1825 1830

Gly Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr
1835 1840 1845

Thr Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Thr
1850 1855 1860

Thr Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala
1865 1870 1875

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala
1880 1885 1890

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly
1895 1900 1905

Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly
1910 1915 1920

```
Gly Gly  Thr Thr Ala Gly Gly  Thr Thr Thr Thr Cys  Thr Gly Thr
     1925                1930                1935

Gly Gly  Ala Cys Thr Gly Ala  Ala Ala Ala Ala Thr  Cys Gly Thr
     1940                1945                1950

Gly Thr  Cys Cys Thr Thr Thr  Thr Cys Thr Cys Thr  Ala Ala Ala
     1955                1960                1965

Thr Gly  Ala Ala Gly Thr Gly  Gly Cys Ala Thr Cys  Ala Ala Gly
     1970                1975                1980

Gly Ala  Cys Thr Cys Ala Gly  Gly Gly Gly Gly Ala  Ala Ala Gly
     1985                1990                1995

Ala Ala  Ala Thr Cys Ala Gly  Gly Gly Gly Ala Cys  Ala Thr Gly
     2000                2005                2010

Thr Thr  Ala Thr Ala Gly Ala  Ala Gly Thr Thr Ala  Thr Gly Ala
     2015                2020                2025

Ala Ala  Ala Gly Ala Cys Ala  Ala Cys Cys Ala Cys  Ala Thr Gly
     2030                2035                2040

Gly Thr  Cys Ala Gly Gly Cys  Thr Cys Thr Thr Gly  Thr Cys Thr
     2045                2050                2055

Gly Thr  Gly Gly Thr Cys Thr  Cys Thr Ala Gly Gly  Gly Cys Thr
     2060                2065                2070

Cys Thr  Gly Cys Ala Gly Cys  Ala Gly Cys Ala Gly  Thr Gly Gly
     2075                2080                2085

Cys Thr  Cys Thr Thr Cys Gly  Ala Thr Thr Ala Gly  Thr Thr Ala
     2090                2095                2100

Ala Ala  Ala Cys Thr Cys Thr  Cys Cys Thr Ala Gly  Gly Cys Thr
     2105                2110                2115

Gly Ala  Cys Ala Cys Ala Thr  Cys Thr Gly Gly Gly  Thr Cys Thr
     2120                2125                2130

Cys Ala  Ala Thr Cys Cys Cys  Cys Thr Thr Gly Gly  Ala Ala Ala
     2135                2140                2145

Thr Thr  Cys Thr Thr Gly Gly  Thr Gly Cys Ala Thr  Thr Ala Ala
     2150                2155                2160
```

Ala Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys Cys Cys
2165 2170 2175

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Thr Thr
2180 2185 2190

Cys Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys
2195 2200 2205

Cys Ala Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr
2210 2215 2220

Cys Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys
2225 2230 2235

Thr Ala Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr
2240 2245 2250

Thr Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Gly
2255 2260 2265

Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr
2270 2275 2280

Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr
2285 2290 2295

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys
2300 2305 2310

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Cys Cys
2315 2320 2325

Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala
2330 2335 2340

Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Thr Thr Ala Thr Gly
2345 2350 2355

Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Cys
2360 2365 2370

Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly
2375 2380 2385

Ala Thr Gly Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala
2390 2395 2400

Ala Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Thr
2405 2410 2415

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala
2420 2425 2430

Gly Thr Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Ala Thr Ala
2435 2440 2445

Ala Thr Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr Ala Gly Cys Cys Ala Thr
2450 2455 2460

Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr
2465 2470 2475

Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr
2480 2485 2490

Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala
2495 2500 2505

Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala
2510 2515 2520

Ala Thr Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys
2525 2530 2535

Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr
2540 2545 2550

Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly
2555 2560 2565

Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Thr Thr Gly
2570 2575 2580

Thr Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys
2585 2590 2595

Ala Ala Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly
2600 2605 2610

Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Cys
2615 2620 2625

Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
2630 2635 2640

Cys Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr
2645 2650 2655

Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly
2660 2665 2670

Gly Cys Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
2675 2680 2685

Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
2690 2695 2700

Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr
2705 2710 2715

Thr Thr Ala Thr Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala
2720 2725 2730

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr
2735 2740 2745

Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr
2750 2755 2760

Thr Thr Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
2765 2770 2775

Ala Ala Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr
2780 2785 2790

Cys Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr
2795 2800 2805

Cys Thr Thr Thr Gly Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr
2810 2815 2820

Thr Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala
2825 2830 2835

Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala
2840 2845 2850

Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
2855 2860 2865

Ala Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys
2870 2875 2880

```
Cys Ala  Gly Ala Gly Ala Ala  Gly Gly Cys Ala Ala  Ala Ala Thr
     2885                2890                2895

Thr Gly  Ala Ala Ala Ala Ala  Ala Ala Gly Ala Thr  Thr Thr Thr
     2900                2905                2910

Ala Gly  Ala Ala Thr Thr Thr  Thr Ala Ala Ala Ala  Thr Thr Thr
     2915                2920                2925

Thr Cys  Ala Ala Ala Gly Ala  Thr Thr Thr Cys Thr  Thr Cys Cys
     2930                2935                2940

Ala Thr  Thr Cys Ala Thr Ala  Ala Gly Gly Ala Gly  Ala Cys Thr
     2945                2950                2955

Cys Ala  Ala Thr Gly Ala Thr  Thr Thr Thr Ala Ala  Thr Thr Gly
     2960                2965                2970

Ala Thr  Cys Thr Ala Gly Ala  Cys Ala Gly Ala Ala  Thr Thr Ala
     2975                2980                2985

Thr Thr  Thr Ala Ala Gly Thr  Thr Thr Thr Ala Thr  Cys Ala Ala
     2990                2995                3000

Thr Ala  Thr Thr Gly Gly Ala  Thr Thr Thr Cys Thr  Gly Gly Thr
     3005                3010                3015
```

<210> 35
<211> 251
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 35

```
Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1               5                  10                  15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
        35                  40                  45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65                  70                  75                  80
```

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 36
<211> 251
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 36

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 37
<211> 431
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 37

Tyr Asp Thr Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15

Leu Gln Val Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile

```
                20                  25                  30

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

Gly Ser Ser Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu
    50                  55                  60

Asp Phe Ile Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg
65                  70                  75                  80

Leu Phe Pro Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro
            100                 105                 110

Ile Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys
        115                 120                 125

Tyr Gly Gly Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr
    130                 135                 140

Ala Thr Tyr Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile His Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly
                165                 170                 175

Met His Ala Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val
            180                 185                 190

Gly His Asn Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn
        195                 200                 205

Thr His Phe Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly
    210                 215                 220

Ser His Trp Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe
225                 230                 235                 240

Lys Cys Gln Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro
                245                 250                 255

Ile His Gly Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe
            260                 265                 270

Ser Val Leu Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly
```

275 280 285

Thr Ala Asp Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro
290 295 300

Leu Asn Thr Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg
305 310 315 320

Glu Ala Leu Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu
325 330 335

Ile Ala Glu Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp
340 345 350

Thr Thr Ala Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln
355 360 365

Ala Ile Arg Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser
370 375 380

Leu Leu Asp Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly
385 390 395 400

Leu Phe Tyr Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys
405 410 415

Ser Ser Ala His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe
420 425 430

<210> 38
<211> 397
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 38

Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu
1 5 10 15

Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp
20 25 30

Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln
35 40 45

Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly
50 55 60

Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly
65 70 75 80

Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr
85 90 95

Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly
100 105 110

Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser
115 120 125

Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn
130 135 140

Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe
145 150 155 160

Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp
165 170 175

Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu
180 185 190

Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys
195 200 205

Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His
210 215 220

Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu
225 230 235 240

Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe
245 250 255

Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp
260 265 270

Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser
275 280 285

Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg
290 295 300

Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser
305 310 315 320

Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr
325 330 335

Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys
340 345 350

Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser
355 360 365

Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser
370 375 380

Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe
385 390 395

<210> 39
<211> 946
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 39

Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn Pro Asn Phe
1 5 10 15

Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr Phe Pro Lys
20 25 30

Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val Glu Gly Ser
35 40 45

Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His Phe Ile His
50 55 60

Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser Asp Ser Tyr
65 70 75 80

Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile Gly Val Ser
85 90 95

Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro Asp Gly Ile
100 105 110

Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Leu
115 120 125

Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr Leu Tyr His
130 135 140

Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly Trp Lys Asn
145 150 155 160

```
Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys Phe Gln
                165                 170                 175

Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn Pro Tyr
            180                 185                 190

Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala Pro Gly Glu
        195                 200                 205

Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu Ile Lys
    210                 215                 220

Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe Arg Pro His
225                 230                 235                 240

Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile Glu Pro
                245                 250                 255

Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln Gln Ser Met
            260                 265                 270

Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp Gly Asp
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu Pro Ile Phe
    290                 295                 300

Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
305                 310                 315                 320

Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr Met Ala Lys
                325                 330                 335

Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu Asn Trp Ile
            340                 345                 350

Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu Asn Gly Trp
        355                 360                 365

Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met
    370                 375                 380

Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp Glu
385                 390                 395                 400

Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe Glu
                405                 410                 415
```

```
Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
                420                 425                 430

Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr Tyr
        435                 440                 445

Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr Pro
    450                 455                 460

Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu
465                 470                 475                 480

Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser Asp
                485                 490                 495

Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His Arg
            500                 505                 510

Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe
        515                 520                 525

Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr
    530                 535                 540

His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn
545                 550                 555                 560

Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val
                565                 570                 575

Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr
            580                 585                 590

Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala Asp
        595                 600                 605

Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly
    610                 615                 620

Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile
625                 630                 635                 640

Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp
                645                 650                 655

Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp
            660                 665                 670
```

```
Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser
        675                 680                 685

Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp
    690                 695                 700

Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp
705                 710                 715                 720

Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg
                725                 730                 735

Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu
            740                 745                 750

Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp
        755                 760                 765

Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln
    770                 775                 780

Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln
785                 790                 795                 800

Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp
                805                 810                 815

Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met
            820                 825                 830

Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp
        835                 840                 845

Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu
    850                 855                 860

Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe
865                 870                 875                 880

Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser
                885                 890                 895

Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser
            900                 905                 910

Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln Thr
        915                 920                 925
```

Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys Lys
930 935 940

Pro Leu
945

<210> 40
<211> 1195
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 40

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130 135 140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145 150 155 160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165 170 175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180 185 190

```
His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
        195                 200                 205

Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
    210                 215                 220

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
                245                 250                 255

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
            260                 265                 270

Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
        275                 280                 285

Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
    290                 295                 300

Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
                325                 330                 335

Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
            340                 345                 350

Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
        355                 360                 365

Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
    370                 375                 380

Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
                405                 410                 415

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
            420                 425                 430

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
        435                 440                 445
```

```
Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
     450                 455                 460

Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465                 470                 475                 480

Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
                485                 490                 495

Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
            500                 505                 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
        515                 520                 525

Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
    530                 535                 540

Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545                 550                 555                 560

Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
                565                 570                 575

Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
            580                 585                 590

Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
        595                 600                 605

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
    610                 615                 620

Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625                 630                 635                 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
                645                 650                 655

Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
            660                 665                 670

Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
        675                 680                 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
    690                 695                 700
```

```
Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705                 710                 715                 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
                725                 730                 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
            740                 745                 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
        755                 760                 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
    770                 775                 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785                 790                 795                 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
                805                 810                 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
            820                 825                 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
        835                 840                 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
    850                 855                 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865                 870                 875                 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
                885                 890                 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
            900                 905                 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
        915                 920                 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
    930                 935                 940

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945                 950                 955                 960
```

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
                965                 970                 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
            980                 985                 990

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His  Lys Asn Gly His Val  Asp Gly Ala
        995                 1000                1005

Pro His  Gln Thr Ile Tyr Ser  Ala Leu Met Ile Arg  Ser Glu Asp
    1010                1015                1020

Ala Gly  Phe Val Val Ile Thr  Gly Val Met Ser Arg  Arg Tyr Leu
    1025                1030                1035

Cys Met  Asp Phe Arg Gly Asn  Ile Phe Gly Ser His  Tyr Phe Asp
    1040                1045                1050

Pro Glu  Asn Cys Arg Phe Gln  His Gln Thr Leu Glu  Asn Gly Tyr
    1055                1060                1065

Asp Val  Tyr His Ser Pro Gln  Tyr His Phe Leu Val  Ser Leu Gly
    1070                1075                1080

Arg Ala  Lys Arg Ala Phe Leu  Pro Gly Met Asn Pro  Pro Pro Tyr
    1085                1090                1095

Ser Gln  Phe Leu Ser Arg Arg  Asn Glu Ile Pro Leu  Ile His Phe
    1100                1105                1110

Asn Thr  Pro Ile Pro Arg Arg  His Thr Arg Ser Ala  Glu Asp Asp
    1115                1120                1125

Ser Glu  Arg Asp Pro Leu Asn  Val Leu Lys Pro Arg  Ala Arg Met
    1130                1135                1140

Thr Pro  Ala Pro Ala Ser Cys  Ser Gln Glu Leu Pro  Ser Ala Glu
    1145                1150                1155

Asp Asn  Ser Pro Met Ala Ser  Asp Pro Leu Gly Val  Val Arg Gly
    1160                1165                1170

Gly Arg  Val Asn Thr His Ala  Gly Gly Thr Gly Pro  Glu Gly Cys
    1175                1180                1185

Arg Pro  Phe Ala Lys Phe Ile
    1190                1195
```

<210> 41
<211> 1195
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 41

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125

Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130 135 140

Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145 150 155 160

Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165 170 175

Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180 185 190

His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
195 200 205

Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
210 215 220

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu

```
225                 230                 235                 240

Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
                245                 250                 255

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
            260                 265                 270

Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
        275                 280                 285

Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
    290                 295                 300

Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
                325                 330                 335

Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
            340                 345                 350

Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
        355                 360                 365

Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
    370                 375                 380

Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
                405                 410                 415

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
            420                 425                 430

Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
        435                 440                 445

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
    450                 455                 460

Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465                 470                 475                 480

Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
```

485 490 495

Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
500 505 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
515 520 525

Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
530 535 540

Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545 550 555 560

Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
565 570 575

Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
580 585 590

Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
595 600 605

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
610 615 620

Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625 630 635 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
645 650 655

Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
660 665 670

Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
675 680 685

Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
690 695 700

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720

Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735

Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu

```
                740                 745                 750

Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
        755                 760                 765

Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
    770                 775                 780

Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785                 790                 795                 800

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
                805                 810                 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
            820                 825                 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
        835                 840                 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
    850                 855                 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865                 870                 875                 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
                885                 890                 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
            900                 905                 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
        915                 920                 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
    930                 935                 940

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945                 950                 955                 960

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
                965                 970                 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
            980                 985                 990

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His  Lys Asn Gly His Val  Asp Gly Ala
```

995 1000 1005

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
1025 1030 1035

Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
1040 1045 1050

Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
1055 1060 1065

Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
1070 1075 1080

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
1085 1090 1095

Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
1100 1105 1110

Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
1115 1120 1125

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
1130 1135 1140

Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
1145 1150 1155

Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
1160 1165 1170

Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
1175 1180 1185

Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1190 1195

<210> 42
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 42

Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile
1 5 10 15

```
His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His
            20                  25                  30

Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala
        35                  40                  45

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
    50                  55                  60

Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
65                  70                  75                  80

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
                85                  90                  95

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

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
        115                 120                 125

Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
    130                 135                 140

Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
145                 150                 155                 160

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
                165                 170                 175

Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
            180                 185                 190

Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
        195                 200                 205

Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
    210                 215                 220

Lys Phe Ile
225
```

<210> 43
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 43

Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His
20 25 30

Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala
35 40 45

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
50 55 60

Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
65 70 75 80

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
85 90 95

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

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
115 120 125

Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
130 135 140

Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
145 150 155 160

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
165 170 175

Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
180 185 190

Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
195 200 205

Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
210 215 220

Lys Phe Ile
225

<210> 44
<211> 982
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 44

```
Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1               5                  10                  15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
            20                  25                  30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
        35                  40                  45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
    50                  55                  60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65                  70                  75                  80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
                85                  90                  95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
        115                 120                 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
    130                 135                 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145                 150                 155                 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
                165                 170                 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
            180                 185                 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
        195                 200                 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
    210                 215                 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225                 230                 235                 240
```

```
Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
                245                 250                 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
            260                 265                 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
        275                 280                 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
    290                 295                 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
                325                 330                 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
            340                 345                 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
        355                 360                 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
    370                 375                 380

Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385                 390                 395                 400

Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
                405                 410                 415

Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
            420                 425                 430

Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
        435                 440                 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
    450                 455                 460

Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465                 470                 475                 480

Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
                485                 490                 495
```

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510

Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525

Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575

Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590

Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605

Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620

Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640

Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655

Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670

Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685

Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700

Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720

Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960

Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975

His Thr Arg Lys Ser Leu
980

<210> 45
<211> 974
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 45

```
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1               5                  10                  15

Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
            20                  25                  30

Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
        35                  40                  45

Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala
    50                  55                  60

Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser
65                  70                  75                  80

Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser
                85                  90                  95

Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala
            100                 105                 110

Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr
        115                 120                 125

Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser
    130                 135                 140

Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu
145                 150                 155                 160

Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly
                165                 170                 175

Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu
            180                 185                 190

Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe
        195                 200                 205

Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys
    210                 215                 220

Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
```

245 250 255

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
260 265 270

Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
275 280 285

Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
290 295 300

Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305 310 315 320

Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
325 330 335

Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
340 345 350

Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
355 360 365

Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
370 375 380

Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385 390 395 400

Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
405 410 415

Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
420 425 430

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
435 440 445

Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
450 455 460

Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
465 470 475 480

Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
485 490 495

Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro

```
            500                 505                 510

Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
        515                 520                 525

Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
    530                 535                 540

His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg
545                 550                 555                 560

Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu
                565                 570                 575

Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala
            580                 585                 590

Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu
        595                 600                 605

Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr
    610                 615                 620

Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro
625                 630                 635                 640

Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu
                645                 650                 655

Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His
            660                 665                 670

Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
        675                 680                 685

Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
    690                 695                 700

Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
705                 710                 715                 720

Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
                725                 730                 735

Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
            740                 745                 750

Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
```

```
        755                 760                 765

Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
    770                 775                 780

Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
785                 790                 795                 800

Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
                805                 810                 815

Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
            820                 825                 830

Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
        835                 840                 845

Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
    850                 855                 860

Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
865                 870                 875                 880

Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
                885                 890                 895

Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
            900                 905                 910

Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
        915                 920                 925

Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
    930                 935                 940

Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
945                 950                 955                 960

Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu
                965                 970
```

# MÉTODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN DE KLOTHO-FGF

## 1. Antecedentes

El gen alfa-Klotho codifica una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplásmico corto. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho comprende dos sub-dominios denominados como KL-D1 y KL-D2. Estos dos sub-dominios comparten homología de secuencia con la β-glucosidasa de bacterias y plantas. El dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho se puede enlazar a la superficie celular mediante el dominio transmembrana o se puede disociar y liberar hacia el espacio extracelular. La disociación del dominio extracelular parece ser facilitado por las bajas concentraciones locales de $Ca^{2+}$ extracelular.

En adición a alfa-Klotho, se ha identificado un homólogo de alfa-Klotho, el beta-Klotho, (Ito y colaboradores, Mech. Dev. 98:115-9 (2000)). El beta-Klotho también es una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada con los sub-dominios extracelulares KL-D1 y KL-D2.

Se ha demostrado que la modulación de la expresión de alfa-Klotho produce características relacionadas con el envejecimiento en mamíferos. Ratones homocigóticos para una mutación de pérdida de función en el gen alfa-Klotho desarrollan características que se parecen al envejecimiento humano, incluyendo un lapso de vida más

corto, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, y osteoporosis (Kuro-o y colaboradores, Nature, 390:45-51 (1997)). En contraste, la sobre-expresión del gen alfa-Klotho en ratones extiende el lapso de vida y aumenta la resistencia a la tensión oxidativa en relación con los ratones de tipo silvestre (Kurosu y colaboradores, Science 309:1829–1833 (2005); Yamamoto y colaboradores, J. Biol. Chem. 280:38029–38034 (2005)).

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) constituyen una familia de factores de crecimiento de polipéptidos homólogos expresados en muchos organismos (Ornitz e Itoh, Genome Biol. 2: revisiones, 3005.1-3005.12 (2001)). Entre las especies de vertebrados, los factores de crecimiento de fibroblastos están altamente conservados tanto en la estructura genética como en la secuencia de aminoácidos, teniendo una identidad de aminoácidos del 13 al 71 por ciento unos con otros. En los seres humanos, existen 22 miembros conocidos de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF15 es el ortólogo de ratón del FGF19 humano, y, por consiguiente, no hay FGF15 humano). Durante el primer desarrollo, los factores de crecimiento de fibroblastos regulan la proliferación, migración, y diferenciación celular, pero en el organismo adulto, los factores de crecimiento de fibroblastos mantienen la homeostasis, funcionan en la reparación del tejido, y responden a la lesión.

Los factores de crecimiento de fibroblastos funcionan como factores de crecimiento mediante el enlace, y por lo mismo la activación, de los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos

de superficie celular activadores. Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFRs) son receptores de cinasa de tirosina que activan la transducción de señales a través de la auto-fosforilación del FGFR, la fosforilación del FRS2 (sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y ERK1/2 (cinasa de proteína regulada por señales extracelulares 1/2), y la activación de la Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano -1). Los factores de crecimiento de fibroblastos también tienen una alta afinidad por los proteoglicanos de sulfato de heparina. Cuando se enlaza con los factores de crecimiento de fibroblastos, el sulfato de heparina mejora la activación de los FGFRs.

Los estudios recientes han demostrado características biológicas sorprendentemente similares entre los ratones deficientes en FGF23 y los ratones deficientes en alfa-Klotho (Shimada y colaboradores, J. Clin. Invest. 113:561-568 (2004); Yoshida y colaboradores, Endocrinology 143:683-689 (2002)), indicando una interferencia funcional entre FGF23 y alfa-Klotho. Estos estudios condujeron a la identificación de alfa-Klotho como un componente obligatorio de FGF23, en términos tanto de enlace como de señalización a través de sus receptores de factor de crecimiento de fibroblastos cognados (Urakawa y colaboradores, Nature 22:1524-6 (2007)). El gen alfa-Klotho se expresa principalmente en riñón, glándula paratiroides, y plexo coroide. Se hipotetiza que la expresión específica del tejido de alfa-Klotho restringe la activación de la señalización de FGF23 hacia estos tejidos.

De una manera similar a FGF23/alfa-Klotho, beta-Klotho es un componente obligatorio de FGF19 y FGF21, tanto en el enlace como en la señalización a través de sus receptores de factor de crecimiento de fibroblastos cognados respectivos (Ogawa y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 104:7432-7 (2007); Lin y colaboradores, J. Biol Chem. 282:27227-84 (2007); y Wu y colaboradores, J. Biol. Chem. 282:29069-72 (2007)). Estos estudios también han demostrado el involucramiento de beta-Klotho en la regulación de la actividad metabólica específica del tejido. Inicialmente se demostró que beta-Klotho actúa con FGF21 como un co-factor para regular el metabolismo de carbohidratos y lípidos en el tejido adiposo. Beta-Klotho en conjunto con FGF19 regula el metabolismo del ácido biliar en el hígado, explicando por consiguiente la elevada síntesis de bilis en los ratones deficientes en beta-Klotho (Ito y colaboradores, J Clin Invest. Agosto 2005; 115(8): 2202-8).

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,579,850 describe polipéptidos y composiciones que comprenden un polipéptido alfa-Klotho. Se dan a conocer polipéptidos alfa-Klotho humanos y de ratón. La patente también da a conocer que las composiciones que comprenden los polipéptidos son útiles en el tratamiento de un síndrome que se parece al envejecimiento prematuro, en el tratamiento de enfermedades de adultos, y en la supresión del envejecimiento.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 7,223,563 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la

secuencia del polipéptido FGF23, o células recombinantes que comprenden este ácido nucleico aislado. La patente se refiere además a métodos de diagnóstico y tratamiento de trastornos hipofosfatómicos e hiperfosfatómicos, osteoporosis, dermatomiositis, y enfermedad de arterias coronarias.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 7,259,248 describe ácidos nucleicos aislados que codifican la secuencia del polipéptido FGF21. La patente se refiere además a métodos de diagnóstico y tratamiento de enfermedad del hígado, condiciones relacionadas con la función tímica, y métodos de tratamiento de condiciones de los testículos.

**2. Breve Descripción de la Invención**

La presente invención se refiere a métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad o trastornos metabólicos con los polipéptidos de fusión Klotho o los polipéptidos Klotho solubles. Los polipéptidos de fusión Klotho de la presente invención se forman de una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sKlotho). En algunas modalidades, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión Klotho que comprende una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma, y un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo.

En un primer aspecto, la invención proporciona un polipéptido de fusión que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho, y un factor de crecimiento de fibroblastos o un

fragmento activo del mismo. El dominio extracelular de Klotho se puede derivar a partir de cualquiera de las isoformas de Klotho alfa o beta. Además, aunque el componente del factor de crecimiento de fibroblastos del polipéptido de fusión Klotho se describe primordialmente con referencia al factor de crecimiento de fibroblastos-19, al factor de crecimiento de fibroblastos-21, y al factor de crecimiento de fibroblastos-23, se contempla que se puede utilizar cualquiera de los veintitrés factores de crecimiento de fibroblastos conocidos en la práctica de la invención. El lector de la presente solicitud puede asumir que se contempla de una manera individuo y específica cada una de cada combinación de dominio extracelular alfa o beta con cada proteína de factor de crecimiento de fibroblastos humana o un fragmento activo de la misma.

De acuerdo con la presente invención, el dominio extracelular de la proteína Klotho puede incluir uno o ambos de los dominios KL-D1 y KL-D2 de una proteína Klotho. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho de la invención tiene cuando menos dos sub-dominios extracelulares de una proteína Klotho. Por ejemplo, los dos sub-dominios extracelulares pueden ser dos dominios KL-D1 en repeticiones en fila, dos dominios KL-D2 en repeticiones en fila, o un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2. En una modalidad, el polipéptido de fusión de la invención comprende los aminoácidos 28 a 292 de la proteína alfa-Klotho de longitud completa. En otra modalidad, el polipéptido de fusión de la invención comprende los aminoácidos 52 a 997 de la proteína beta-Klotho de longitud completa.

261

De acuerdo con la presente invención, un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo se pueden enlazar entre sí de una manera covalente, por ejemplo, se pueden enlazar o fusionar químicamente dentro del marco mediante un enlace peptídico. También se pueden enlazar por medio de un enlazador. Los ejemplos no limitantes del enlazador de polipéptidos son las SEQ ID NOs:11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y 18. Estos enlazadores pueden comprender cuando menos una y hasta aproximadamente 30 repeticiones de las SEQ ID NOs:11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18.

De acuerdo con la presente invención, el sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos se pueden enlazar operativamente uno con el otro en una variedad de orientaciones y maneras. Por ejemplo, el sub-dominio extracelular de la proteína Klotho se puede enlazar operativamente al término N del factor de crecimiento de fibroblastos o, de una manera alternativa, el factor de crecimiento de fibroblastos se puede enlazar operativamente al término N de un sub-dominio extracelular de la proteína Klotho.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de una proteína Klotho y un enlazador. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho y un enlazador. En otra modalidad, la presente

invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho y un enlazador. En todavía otra modalidad, la presente invención proporciona una proteína de factor de crecimiento de fibroblastos humana o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sin péptido de señal) y un enlazador. La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de fusión de la invención, y sus usos para el tratamiento o la prevención de condiciones relacionadas con la edad o trastornos metabólicos.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a FGF-23. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a FGF-23. En otra modalidad, la presente invención proporciona sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a FGF-23 sin péptido de señal. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a FGF-23 sin péptido de señal.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-

Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q). En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q). En otra modalidad, la presente invención proporciona sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) a la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal; (2) un enlazador; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal; (2) un enlazador; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); (2) un

enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43). En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43). En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19, 20, 40, ó 41. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende una proteína de factor de crecimiento de fibroblastos humana o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sin el péptido de señal); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión de la invención están glicosilados.

265

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43); y el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende: (1) sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); (2) un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y (3) la variante de FGF-23 (R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO: 43); y el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende la secuencia de

766

aminoácidos de las SEQ ID NOs: 19, 20, 40, ó 41; y el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho con péptido de señal (SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 45); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular. En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, en una forma de administración intramuscular), la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende sKlotho de la proteína alfa-Klotho sin péptido de señal (SEQ ID NO: 7); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11; y el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de condiciones relacionadas con la edad, tales como atrofia muscular.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende (por ejemplo, como el único ingrediente farmacéuticamente activo) un polipéptido de fusión (por ejemplo, glicosilado o no glicosilado) que comprende una proteína

de factor de crecimiento de fibroblastos humana o un fragmento activo de la misma (por ejemplo, sin el péptido de señal); y un enlazador que comprende la SEQ ID NO: 11.

La presente invención también abarca las composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de fusión de la invención, y sus usos para el tratamiento o la prevención de condiciones relacionadas con la edad (por ejemplo, atrofia muscular) o trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes).

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es cuando menos el 85 por ciento, el cuando menos el 90 por ciento, el cuando menos el 91 por ciento, el cuando menos el 92 por ciento, el cuando menos el 93 por ciento, el cuando menos el 94 por ciento, el cuando menos el 95 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 97 por ciento, el cuando menos el 98 por ciento, el cuando menos el 99 por ciento idéntico a la SEQ ID NO: 19. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es cuando menos el 85 por ciento, el cuando menos el 90 por ciento, el cuando menos el 91 por ciento, el cuando menos el 92 por ciento, el cuando menos el 93 por ciento, el cuando menos el 94 por ciento, el cuando menos el 95 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 97 por ciento, el cuando menos el 98 por ciento, el cuando menos el 99 por ciento idéntico a la SEQ ID NO: 20.

En una modalidad, la presente invención proporciona un

polipéptido de fusión que es cuando menos el 85 por ciento, el cuando menos el 90 por ciento, el cuando menos el 91 por ciento, el cuando menos el 92 por ciento, el cuando menos el 93 por ciento, el cuando menos el 94 por ciento, el cuando menos el 95 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 97 por ciento, el cuando menos el 98 por ciento, el cuando menos el 99 por ciento idéntico a la SEQ ID NO: 40. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que es cuando menos el 85 por ciento, el cuando menos el 90 por ciento, el cuando menos el 91 por ciento, el cuando menos el 92 por ciento, el cuando menos el 93 por ciento, el cuando menos el 94 por ciento, el cuando menos el 95 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 96 por ciento, el cuando menos el 97 por ciento, el cuando menos el 98 por ciento, el cuando menos el 99 por ciento idéntico a la SEQ ID NO: 41.

En una modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho con péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) al FGF-19 o a un fragmento activo del mismo. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) al FGF-19 o a un fragmento activo del mismo. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho con péptido de

señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) al FGF-21 o a un fragmento activo del mismo. En otra modalidad, la presente invención proporciona un polipéptido de fusión que comprende un sKlotho de la proteína beta-Klotho sin péptido de señal fusionado (directa o indirectamente por medio de un enlazador) al FGF-21 o a un fragmento activo del mismo.

La invención proporciona secuencias de ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los polipéptidos de fusión Klotho descritos en la presente, y células huésped que contienen los ácidos nucleicos.

La invención también proporciona una composición que tiene cualquiera de los polipéptidos de fusión Klotho contemplados en la presente. Las composiciones de la invención pueden incluir además heparina.

La invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo. A un individuo (por ejemplo, a un ser humano) se le administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho (por ejemplo, una proteína alfa-Klotho), y un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo, para tratar o prevenir la condición relacionada con la edad. En particular, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de pérdida de masa muscular, el cual comprende administrar a un individuo (por ejemplo, a un ser humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de

un polipéptido de fusión que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo).

Adicionalmente, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico en un individuo. A un individuo se le administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión de la invención, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo), con el fin de tratar el trastorno metabólico. En particular, un polipéptido de fusión de la invención que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína beta-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos-21 es útil para el tratamiento de un trastorno metabólico.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatomia o calcinosis en un individuo. Se administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir hiperfosfatomia o calcinosis. En particular, un polipéptido de fusión Klotho de la invención que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos-23 es útil para el tratamiento de hiperfosfatomia o

calcinosis.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. Se administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho (por ejemplo, una proteína alfa-Klotho) y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) en un individuo. Se administra una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho de la invención, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho (por ejemplo, una proteína alfa-Klotho) y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir cáncer, o cáncer de mama.

La presente invención proporciona polipéptidos de fusión que comprenden cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo, para utilizarse en medicina. En una modalidad, la presente invención proporciona polipéptidos de fusión que comprenden cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos o un

fragmento activo del mismo, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular. La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad (por ejemplo, atrofia muscular), el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende una proteína Klotho soluble.

La invención también incluye kits para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico en un individuo. El kit incluye instrucciones para su uso y un polipéptido de fusión Klotho purificado que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos.

La invención también proporciona un kit para producir un polipéptido de fusión Klotho de la invención. El kit de la invención incluye instrucciones para su uso y un ácido nucleico que codifica un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos.

## 3. Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra varias modalidades diferentes de los polipéptidos de fusión Klotho de la invención. Los polipéptidos de fusión representados incluyen uno o más sub-dominios extracelulares de Klotho operativamente enlazados a un factor de crecimiento de fibroblastos. Los polipéptidos que contienen uno o más sub-dominios

extracelulares de Klotho incluyen, por ejemplo, un dominio extracelular de Klotho (por ejemplo, aminoácidos 1 a 982 del Klotho humano), o un fragmento activo de Klotho.

La Figura 2 ilustra las secuencias de aminoácidos y de ácidos nucleicos de varios polipéptidos de fusión Klotho de la invención y los componentes de los mismos (por ejemplo, dominio extracelular de Klotho, FGF).

Las Figuras 3A-3C ilustran la expresión de proteína de una proteína de fusión de sKlotho-FGF23. La Figura 3A muestra que se detectó la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 en un medio acondicionado mediante Western blot con anticuerpos anti-FGF23. La Figura 3B muestra que se detectó la proteína de fusión de sKlotho-FGF23 en un medio acondicionado mediante SDS-PAGE y teñido con azul Coomassie. La Figura 3C muestra una proteína de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis altamente purificada, analizada mediante SDS-PAGE y teñida con azul Coomassie.

La Figura 4 ilustra los resultados de un ensayo de luciferasa de Egr-1 que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con un medio acondicionado que contiene cualquiera de un polipéptido de fusión Klotho, un polipéptido FGF-23 solamente, un polipéptido Klotho (sKlotho) soluble solamente, y un polipéptido Klotho soluble en combinación con un polipéptido FGF-23 en ausencia o en la presencia de heparina (20 microgramos/mililitro).

Las Figuras 5A-5B ilustran los resultados de un ensayo de luciferasa de Egr-1 que compara el nivel de activación de Egr-1 en

células tratadas con un polipéptido de fusión Klotho purificado, un polipéptido FGF-23, o un polipéptido Klotho soluble en ausencia o en la presencia de heparina. La Figura 5A muestra los resultados de un experimento que compara el nivel de activación de Egr-1 en células tratadas con FGF-23 solo, sKlotho-His (10 nM ó 20 nM), y una combinación de FGF-23 y sKlotho-His (10 nM ó 20 nM) en ausencia o en la presencia de heparina (20 microgramos/mililitro). La Figura 5B muestra la actividad del reportero de luciferasa de Egr-1 en células tratadas con una fusión de sKlotho-FGF23-His (0 nM, 0.6 nM, 1.21 nM, 2.41 nM, 4.83 nM, 9.65 nM, y 19.3 nM).

Las Figuras 6A-6B ilustran el efecto del tratamiento con un polipéptido de fusión sKlotho purificado sobre células musculares C2C12. La Figura 6A muestra las mediciones del diámetro del miotubo en células musculares C2C12 tratadas con cualquiera de IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 nanogramos/mililitro), o un polipéptido de fusión Klotho purificado (20 nM), en ausencia o en la presencia de dexametasona (100 µM). La Figura 6B muestra la fosforilación de las proteínas de la senda de señalización en células musculares C2C12 mediante IGF-1 (10 nM), FGF-2 (20 nanogramos/mililitro), o un polipéptido de fusión Klotho purificado (20 nM), en ausencia o en la presencia de rapamicina (40 nM).

## 4. Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad y trastornos metabólicos. Los polipéptidos de fusión de la

invención incluyen una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión de la invención incluyen una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma operativamente enlazados a un polipéptido de factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo. Las proteínas de fusión Klotho o la sKlotho de la presente invención son útiles en el tratamiento y en la prevención de una variedad de condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

La presente invención se basa, cuando menos en parte, en el descubrimiento de que, a pesar de las limitaciones físicas (por ejemplo, el tamaño grande de ambos polipéptidos Klotho y FGF), los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF son altamente efectivos en la activación de un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. Este descubrimiento es inesperado dado que la fusión de estas dos proteínas probablemente interferiría con la heterodimerización y, por consiguiente, con las actividades de las proteínas; por ejemplo, los

dominios de enlace de las proteínas se pueden perturbar mediante la fusión, o las proteínas se pueden mal-orientar espacialmente si se juntan en unas formación "*cis*".

Los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF descritos en la presente son convenientes debido a que permiten la administración de una sola proteína terapéutica que tiene una mejor actividad comparándose con Klotho o FGF administrados solos o juntos como polipéptidos separados. El uso de Klotho y FGF como un solo polipéptido de fusión en lugar del uso como dos polipéptidos separados (es decir, un polipéptido Klotho y un polipéptido FGF separado) es más efectivo en la activación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

Definiciones

"polipéptido Klotho", "proteína Klotho", o "Klotho", como se utilizan en la presente, incluyen fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes, y compuestos químicamente modificados, o híbridos de los mismos, de "Klotho" de tipo silvestre. Un fragmento activo de Klotho tiene la capacidad para enlazarse a un polipéptido FGF. En términos generales, un polipéptido activo Klotho contiene cuando menos un sub-dominio de Klotho (por ejemplo, KL-D1 y KL-D2). El Klotho de tipo silvestre tiene la secuencia de aminoácidos como se encuentra en la naturaleza. Los polipéptidos Klotho de ejemplo adecuados para utilizarse con la presente invención incluyen alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2) y beta-Klotho (SEQ ID NO: 4). Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos del alfa-Klotho y del beta-Klotho se

encuentran en la base de datos GenBank en el Acceso Número NM_004795; NP_004786, y NM_175737; NP__783864, respectivamente. los polipéptidos Klotho incluyen aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,579,850, el contenido de la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Los polipéptidos Klotho incluyen aquéllos a partir de otras especies además de los seres humanos, incluyendo alfa-Klotho de ratón (NP_038851), rata (NP_112626), conejo (NP_001075692), y beta-Klotho de ratón (NP_112457). Las especies que se predice que tienen alfa-Klotho incluyen chimpancé (XP_522655), macaco (XP_001101127), caballo (XP_001495662), vaca (XP_001252500), ornitorrinco (XP_001510981), y pollo (XP_417105). Las especies que se predice que tienen beta-Klotho incluyen chimpancé (XP_526550), macaco (XP_001091413), caballo (XP_001495248), perro (XP_536257), rata (XP_001078178), ornitorrinco (XP_001512722), y pollo (XP_423224). Los polipéptidos Klotho tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o de la SEQ ID NO: 4; es decir, cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica a las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o de la SEQ ID NO: 4, o un fragmento activo de las mismas.

"Polipéptido de fusión" o "proteína de fusión", como se utilizan en la presente, significarán un polipéptido que comprende dos o más

polipéptidos diferentes o fragmentos activos de los mismos que no están naturalmente presentes en el mismo polipéptido. En algunas modalidades, los dos o más polipéptidos diferentes se enlazan operativamente entre sí de una manera covalente, por ejemplo, se enlazan químicamente o se fusionan dentro del marco mediante un enlace peptídico. Como se utiliza en la presente un "polipéptido de fusión Klotho" es un polipéptido de fusión que incluye una secuencia de aminoácidos a partir de un polipéptido Klotho o un fragmento activo del mismo.

"Factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGF" se utilizan de una manera intercambiable en la presente, y se referirán a los polipéptidos que regulan proliferación, migración y diferenciación celular, homeostasis, reparación del tejido y respuesta a las lesiones en un animal, incluyendo un sujeto humano. Los factores de crecimiento de fibroblastos tienen la capacidad para enlazarse a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y regular su actividad, incluyendo auto-fosforilación de FGFR, fosforilación de FRS2 (Sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y ERK1/2 (cinasa de proteína regulada por señal extracelular 1/2), y activación de Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano-1). El término "FGF" incluye fragmentos activos, derivados, miméticos, variantes, y compuestos químicamente modificados, o híbridos de los mismos del "FGF" de tipo silvestre, por ejemplo, como se conoce en la materia, y como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 7,223,563 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número

7,259,248, el contenido de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad. El factor de crecimiento de fibroblastos de tipo silvestre tiene una secuencia de aminoácidos como se encuentra en la naturaleza. Los factores de crecimiento de fibroblastos de ejemplo adecuados para utilizarse con la presente invención incluyen factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF19; SEQ ID NO: 31), factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF21; SEQ ID NO: 33), y factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF23; SEQ ID NO: 35). Los polipéptidos FGF incluyen aquéllos a partir de otras especies además de los seres humanos, incluyendo FGFs de murino. En términos generales, los polipéptidos FGF tienen una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 35; es decir, que tiene una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica a las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 31 SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 35, o fragmentos activos de las mismas.

El término "FGF", incluye los fragmentos activos del polipéptido de longitud completa. Los fragmentos activos del factor de crecimiento de fibroblastos que son capaces de enlazarse a sus receptores del factor de crecimiento de fibroblastos correspondientes, se conocen en la técnica, y también se contemplan para utilizarse en la presente invención. Un experto en este campo apreciaría, basándose en las

secuencias que se dan a conocer en la presente, que se pueden generar fragmentos traslapados de los factores de crecimiento de fibroblastos empleando tecnología recombinante convencional, por ejemplo, la que se describe en Sambrook y colaboradores, (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York) y Ausubel y colaboradores, (1997, Current Protocols in Molecular Biology, Green & Wiley, Nueva York). Un experto en este campo apreciaría, basándose en la divulgación dada a conocer en la presente, que se podría probar la actividad biológica de los fragmentos del factor de crecimiento de fibroblastos mediante los métodos bien conocidos en la materia y descritos en la presente, incluyendo el enlace con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. De una manera similar, los modelos de cultivo celular que poseen la maquinaria de transducciones de señales necesaria del factor de crecimiento de fibroblastos (es decir, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) se pueden transfectar con fragmentos del factor de crecimiento de fibroblastos, y subsiguientemente se pueden probar para determinar las alteraciones en la señalización del factor de crecimiento de fibroblastos, en relación con el factor de crecimiento de fibroblastos de tipo silvestre.

Los factores de crecimiento de fibroblastos están agrupados en siete sub-familias, basándose en la homología del dominio de homología del núcleo del factor de crecimiento de fibroblastos (de aproximadamente 120 aminoácidos de largo), el cual está flanqueado por las secuencias N- y C-terminales que son altamente variables tanto

en la longitud como en la secuencia primaria, en particular entre diferentes sub-familias del factor de crecimiento de fibroblastos (Goetz y colaboradores, Molecular and Cellular Biology, 2007, Volumen 27, 3417-3428). Un polipéptido activo FGF contiene en términos generales cuando menos un dominio de homología del núcleo del factor de crecimiento de fibroblastos. En algunas modalidades, un polipéptido activo FGF puede contener, en adición a un dominio de homología del núcleo del factor de crecimiento de fibroblastos, secuencias de flanqueo que pueden conferir una especificidad adicional en el enlace de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos. FGF19, FGF21, y FGF23 están agrupados en la sub-familia FGF19, debido a que la región del núcleo de estos ligandos comparte una alta identidad de secuencia en relación con otros factores de crecimiento de fibroblastos (FGF19 vs. FGF21: 38 por ciento de identidad; FGF19 vs. FGF23: 36 por ciento de identidad). Los miembros de la sub-familia FGF19 actúan de una manera análoga a las moléculas de señalización del sistema endocrino, y regulan diversos procesos fisiológicos poco comunes para los factores de crecimiento de fibroblastos clásicos (por ejemplo, FGF19: homeostasis de energía y de ácido biliar; FGF21: metabolismo de glucosa y lípido; y FGF 23: homeostasis de fosfato y vitamina D).

"Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos" y "FGFR", como se utilizan en la presente, se refieren a cualquiera de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 1 a 4 conocidos en la técnica, o las variantes de empalme de los mismos (por ejemplo,

FGFR1c). Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de ejemplo adecuados para utilizarse con la presente invención incluyen el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-19 (por ejemplo, FGFR4-beta-Klotho), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-21 (por ejemplo, FGFR1c-alfa-Klotho), y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (por ejemplo, FGFR1c-alfa-Klotho, FGFR3-alfa-Klotho, FGFR4-alfa-Klotho).

"Dominio extracelular", como se utiliza en la presente, se refiere al fragmento de una proteína transmembrana que existe afuera de una célula (por ejemplo, sin incluir la región intracelular o transmembrana). El "dominio extracelular de la proteína Klotho", "Klotho soluble", o "sKlotho" (por ejemplo, SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 39), se refieren a un dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de enlazarse a un factor de crecimiento de fibroblastos, y/o que es capaz de hacer posible el enlace de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos mediante el enlace con el factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho corresponde a los residuos de aminoácidos 28 a 982 de la secuencia de alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y a los residuos de aminoácidos 52 a 997 de la secuencia de beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4).

"Sub-dominio extracelular de la proteína Klotho" y "sub-dominio extracelular del polipéptido Klotho" se utilizan de una manera intercambiable en la presente, y se referirán a una región en el dominio extracelular del polipéptido Klotho que es capaz de enlazarse

a un factor de crecimiento de fibroblastos, y/o es capaz de hacer posible el enlace de un factor de crecimiento de fibroblastos a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos mediante el enlace con el factor de crecimiento de fibroblastos. El dominio extracelular de Klotho tiene dos sub-dominios homólogos que se repiten, es decir, KL-D1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58 a 506 y 517 a 953 del polipéptido alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2), y respectivamente a los residuos de aminoácidos 77 a 508 y 571 a 967 del polipéptido beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4), y son adecuados para utilizarse con la presente invención. En términos generales, un polipéptido que contiene cuando menos un sub-dominio de Klotho es un polipéptido activo Klotho. El sub-dominio extracelular de Klotho para utilizarse con el polipéptido de la invención puede ser un dominio KL-D1 de alfa-Klotho o beta-Klotho con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o de la SEQ ID NO: 37, respectivamente. Además, el dominio KL-D1 de Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o de la SEQ ID NO: 37. El sub-dominio extracelular de Klotho también puede ser un dominio KL-D2 del polipéptido alfa- o beta-Klotho que es sustancialmente idéntico a la secuencia de aminoácidos

de la SEQ ID NO: 6 o de la SEQ ID NO: 38, respectivamente. En una modalidad adicional, el dominio KL-D2 tiene una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 o de la SEQ ID NO: 38.

"Péptido de señal", como se utiliza en la presente, significará una cadena peptídica (de 3 a 60 aminoácidos de largo) que dirige el transporte posterior a la traducción de una proteína hacia el retículo endoplásmico, y se puede disociar. Los péptidos de señal de ejemplo adecuados para utilizarse con la presente invención incluyen el péptido de señal de Klotho (SEQ ID NO: 19) y el péptido de señal de IgG (SEQ ID NO: 20).

"Enlazador", como se utiliza en la presente, significará un grupo funcional (por ejemplo, producto químico o polipéptido) que une covalentemente dos o más polipéptidos o ácidos nucleicos, de tal manera que se conectan unos con otros. Como se utiliza en la presente, un "enlazador peptídico" se refiere a uno o más aminoácidos utilizados para acoplar dos proteínas entre sí (por ejemplo, para acoplar el dominio extracelular de Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos-23). Los enlazadores peptídicos adecuados para utilizarse con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los polipéptidos con las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID

NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.

"Operativamente enlazadas", como se utiliza en la presente, significará el enlace de dos o más biomoléculas de tal manera que se retienen cuando menos las funciones biológicas, las actividades, y/o la estructura, asociadas con las biomoléculas. Con referencia a los polipéptidos, el término significa que el enlace de dos o más polipéptidos da como resultado un polipéptido de fusión que retiene cuando menos algunas de las actividades individuales respectivas de cada componente del polipéptido. Los dos o más polipéptidos se pueden enlazar directamente o por medio de un enlazador. Con referencia a los ácidos nucleicos, el término significa que un primer polinucleótido se coloca adyacente a un segundo polinucleótido que dirige la transcripción del primer polinucleótido cuando se enlazan las moléculas apropiadas (por ejemplo, las proteínas activadoras de transcripción) al segundo polinucleótido.

"Se enlaza específicamente", como se utiliza en la presente, se referirá a la capacidad de una primera molécula para enlazarse a una molécula objetivo de muchos tipos diferentes de moléculas a la que se pueda exponer, debido a la capacidad de la primera molécula para adoptar una estructura particular que conduzca a la formación de interacciones no covalentes entre sí misma y la otra molécula objetivo. La primera molécula se enlaza al objetivo, formando un complejo estable, mientras que hay sustancialmente menos reconocimiento, contacto, o formación de complejo de la primera molécula con

cualesquiera otras moléculas no específicas.

"Variante de polipéptido" o "variante de proteína", como se utilizan en la presente, se refieren a los polipéptidos en donde uno o más aminoácidos han sido sustituidos por aminoácidos diferentes a partir de una secuencia de referencia. Es bien entendido en la materia que algunos aminoácidos pueden estar sustituidos por otros con propiedades ampliamente similares, sin cambiar la naturaleza de la actividad del polipéptido (sustituciones conservadoras), como se describe posteriormente en la presente. Estos términos también abarcan los polipéptidos en donde se han agregado o suprimido uno o más aminoácidos, o han sido reemplazados con diferentes aminoácidos, por ejemplo, isoformas de proteína. Una variante de ejemplo del factor de crecimiento de fibroblastos-23 adecuada para utilizarse con la presente invención es la variante del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q).

"Composición farmacéutica", como se utiliza en la presente, significará una composición que contiene un compuesto (por ejemplo, un polipéptido de fusión de la invención) que se puede administrar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un individuo.

"Individuo" o "sujeto", como se utiliza en la presente, se referirán a un mamífero, incluyendo, pero no limitándose a, un mamífero humano o no humano, tal como un bovino, equino, canino, ovino, o felino.

"Tratar", como se utiliza en la presente, significará reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener, o estabilizar el desarrollo o el

progreso de una enfermedad. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención se puede utilizar para tratar condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

"Prevenir", como se utiliza en la presente, se referirá a una disminución en la presentación de un trastorno, o una disminución en el riesgo de adquirir un trastorno o sus síntomas asociados en un sujeto. En el contexto de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención se puede utilizar para prevenir condiciones relacionadas con la edad, incluyendo sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada

con la edad; y trastornos metabólicos, incluyendo diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico. La prevención también puede ser parcial, de tal manera que la posibilidad de la presentación de la condición relacionada con la edad o el trastorno metabólico tiene menos probabilidades de presentarse que si el sujeto no hubiera recibido la presente invención.

"Enfermedad", como se utiliza en la presente, significará cualquier condición o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido, u órgano.

"Condición relacionada con la edad", como se utiliza en la presente, significará cualquier enfermedad o trastorno cuya incidencia en una población o cuya gravedad en un individuo se correlacione con el progreso de la edad. En una modalidad, la condición relacionada con la edad es una enfermedad o trastorno cuya incidencia es cuando menos 1.5 veces más alta entre los individuos humanos mayores de 60 años de edad en relación con los individuos humanos entre las edades de 30 a 40 años, y en una población seleccionada de más de 100,000 individuos. Las condiciones relacionadas con la edad pertinentes para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer,

cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad.

"Trastorno metabólico", como se utiliza en la presente, significará cualquier enfermedad o trastorno que dañe o interfiera con la función normal en una célula, tejido, u órgano, al afectar a la producción de energía en las células, o a la acumulación de toxinas en una célula, tejido, órgano, o individuo. Los trastornos metabólicos pertinentes para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

Una "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para efectuar un resultado clínico benéfico o deseado. En el contexto de la invención, es una cantidad de un polipéptido de fusión Klotho o sKlotho efectiva para producir el resultado farmacológico terapéutico o preventivo pretendido. Una dosis terapéuticamente efectiva da como resultado la prevención o la aminoración del trastorno o de uno o más síntomas del trastorno, (por ejemplo, una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico). La dosis terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y de la condición de enfermedad que se esté tratando, del peso y edad del sujeto, de la gravedad de la condición de enfermedad, de la forma de administración, y similares, los cuales pueden ser fácilmente determinados por una persona de una experiencia ordinaria en este campo.

"Molécula de ácido nucleico de Klotho", como se utiliza en la presente es un gen que codifica una proteína Klotho. Un gen Klotho humano de ejemplo se proporciona en GenBank Acceso Número NM_004795 (SEQ ID NO: 1).

"Fragmento", como se utiliza en la presente, se refiere a una porción de un polipéptido o molécula de ácido nucleico. Esta porción contiene, de preferencia, cuando menos el 10 por ciento, el 20 por ciento, el 30 por ciento, el 40 por ciento, el 50 por ciento, el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento o más de la longitud entera de la molécula de ácido nucleico o polipéptido de referencia. Un fragmento puede contener 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, ó 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o hasta 3000 nucleótidos o aminoácidos.

El término "sustancialmente idéntico" se refiere a un polipéptido o molécula de ácido nucleico que exhibe cuando menos el 50 por ciento de identidad con una secuencia de aminoácidos de referencia (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en la presente) o con una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos descritas en la presente). De preferencia, esta secuencia es cuando menos el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, o el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 91 por ciento, el 92 por ciento, el 93 por ciento, el 94 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica en el nivel de aminoácidos o del ácido nucleico con la secuencia utilizada para

291

comparación.

La presente invención se refiere a métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad y trastornos metabólicos. La invención proporciona un polipéptido de fusión que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho. En algunas modalidades, los polipéptidos de fusión comprenden además un factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo. El dominio extracelular de Klotho se puede derivar a partir de cualquiera de las isoformas de Klotho alfa o beta. Además, aunque el componente del factor de crecimiento de fibroblastos del polipéptido de fusión Klotho se describe primordialmente con referencia al factor de crecimiento de fibroblastos-19, al factor de crecimiento de fibroblastos-21, y al factor de crecimiento de fibroblastos-23, se contempla que se puede utilizar cualquiera de los veintitrés factores de crecimiento de fibroblastos conocidos, o un fragmento activo de los mismos, en la práctica de la invención.

El dominio extracelular de la proteína Klotho puede incluir uno o ambos de los dominios KL-D1 y KL-D2 de una proteína Klotho. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho tiene cuando menos dos sub-dominios extracelulares de una proteína Klotho. Por ejemplo, los dos sub-dominios extracelulares pueden ser dos dominios KL-D1 en repeticiones en fila, dos dominios KL-D2 en repeticiones en fila, o un dominio KL-D1 y un dominio KL-D2.

El sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y el factor de

crecimiento de fibroblastos (o un fragmento activo del mismo) se pueden enlazar operativamente uno con el otro en una variedad de orientaciones y maneras. Por ejemplo, el sub-dominio extracelular de la proteína Klotho se puede enlazar operativamente al término N del factor de crecimiento de fibroblastos, o de una manera alternativa, el factor de crecimiento de fibroblastos se puede enlazar operativamente al término N del cuando menos un sub-dominio extracelular de la proteína Klotho.

El polipéptido de fusión de la invención puede incluir uno o ambos de los dominios extracelulares de Klotho, es decir, KL-D1 (SEQ ID NO: 5) y KL-D2 (SEQ ID NO: 6). KL-D1 y KL-D2 corresponden respectivamente a los residuos de aminoácidos 58 a 506 y 517 a 953 del polipéptido alfa-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y a los residuos de aminoácidos 77 a 508 y 571 a 967 del polipéptido beta-Klotho de longitud completa (SEQ ID NO: 4), y son adecuados para utilizarse con la presente invención. El polipéptido de fusión Klotho puede tener un dominio KL-D1 de un polipéptido alfa-Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5, o de un polipéptido beta-Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. De una manera específica, el polipéptido de fusión Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por

293

ciento, el 99 por ciento o más idéntica a la SEQ ID NO: 5 o a la SEQ ID NO: 37. El polipéptido de fusión Klotho puede tener un dominio KL-D2 de un polipéptido alfa-Klotho con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, o de un polipéptido beta-Klotho que tiene una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. De una manera específica, el polipéptido de fusión Klotho puede tener una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 70 por ciento, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica a la SEQ ID NO: 6 o a la SEQ ID NO: 38, respectivamente.

En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho de la invención es soluble y es capaz de enlazarse a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

Los polipéptidos de fusión Klotho de la invención pueden contener un enlazador de polipéptido que conecta el polipéptido que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho con el factor de crecimiento de fibroblastos. Los enlazadores adecuados son bien conocidos en la materia y, en términos generales, contienen varios residuos Gly y varios residuos Ser, por ejemplo, $(Gly_4 Ser)_3$ (SEQ ID NO: 11), polipéptido $Gly_4$ Ser (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), $Gly_2$ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), y Ala Ala (SEQ ID NO:

18). En algunas modalidades, el enlazador tendrá cuando menos 2 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, o SEQ ID NO: 18.

Cuando un enlazador de polipéptido está presente en el polipéptido de fusión Klotho de la invención, el polipéptido que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho se puede conectar mediante un enlace peptídico al término N del polipéptido enlazador con el factor de crecimiento de fibroblastos conectado mediante un enlace peptídico al término C del enlazador de polipéptido. De una manera alternativa, el factor de crecimiento de fibroblastos se puede conectar mediante un enlace peptídico al término N del polipéptido enlazador con el polipéptido que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de Klotho conectado mediante un enlace peptídico al término C del enlazador de polipéptido. También se puede utilizar un enlazador químico para enlazar los dos polipéptidos.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir un péptido de señal. Los péptidos de señal de ejemplo para utilizarse con el polipéptido de fusión Klotho incluyen, pero no se limitan a, el péptido de señal de Klotho (SEQ ID NO: 8) y el péptido de señal de IgG (SEQ ID NO: 9).

**4.1.** Polipéptidos de Klotho y factor de crecimiento de fibroblastos

Se espera que los polipéptidos de fusión Klotho de la invención exhiban actividades biológicas comparables al factor de crecimiento de

795

fibroblastos en la naturaleza, tales como enlazarse a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos e inducir la fosforilación de un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FRS2 (sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y ERK1/2 (cinasa de proteína regulada por señal extracelular 1/2) y activar el gen Egr-1 (respuesta de crecimiento temprano-1). El factor de crecimiento de fibroblastos es un factor de crecimiento peptídico secretado que se enlaza al receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. Las secuencias de aminoácidos y de ácidos nucleicos del factor de crecimiento de fibroblastos están fácilmente disponibles para los expertos en este campo. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos de ejemplo para FGF19, FGF21, y FGF23 se pueden encontrar en la base de datos GenBank en los Números de Acceso: NM_005117, NM_019113, y NM_020638, respectivamente, y en la presente como las SEQ ID NOs: 30, 32, y 34, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de ejemplo para FGF19, FGF21, y FGF23 se pueden encontrar en la base de datos GenBank en los Números de Acceso: NP_005108, NP_061986, y NP_065689, respectivamente, y en la presente as SEQ ID NOs: 31, 35, y 35, respectivamente. Adicionalmente, el factor de crecimiento de fibroblastos puede incluir una o más alteraciones que ayudan en la expresión de la proteína, por ejemplo, la variante FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36).

La proteína Klotho es una proteína transmembrana tipo I de una sola pasada de 130 kDa con un dominio extracelular y un dominio citoplásmico corto. Las secuencias de aminoácidos y de ácidos

nucleicos de Klotho están fácilmente disponibles para los expertos en este campo. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos de ejemplo para alfa-Klotho y beta-Klotho se pueden encontrar en la base de datos GenBank en los Números de Acceso: NM_004795 y NM_175737, respectivamente, y en la presente como las SEQ ID NOs: 7 y 8, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de ejemplo para alfa-Klotho y beta-Klotho se pueden encontrar en la base de datos GenBank en los Números de Acceso: NP_004786 y NP_783864, respectivamente, y en la presente como las SEQ ID NOs: 2 y 4, respectivamente.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención se puede enlazar a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, y tiene un dominio extracelular alfa-Klotho o beta-Klotho operativamente enlazados a cualquiera del factor de crecimiento de fibroblastos-19 (SEQ ID NO: 31), factor de crecimiento de fibroblastos-21 (SEQ ID NO: 33), factor de crecimiento de fibroblastos-23 (SEQ ID NO: 35), o las variantes de los mismos (las cuales incluyen la variante del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)).

De una manera específica, el polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir un alfa-Klotho (SEQ ID NO: 2), el cual está operativamente acoplado al factor de crecimiento de fibroblastos-23 (SEQ ID NO: 35) o a la variante del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36). Adicionalmente, el polipéptido de fusión Klotho de la invención puede tener el beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), el cual está operativamente acoplado al factor de

crecimiento de fibroblastos-19 (SEQ ID NO: 31). El polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir un beta-Klotho (SEQ ID NO: 4), el cual está operativamente acoplado al factor de crecimiento de fibroblastos-21 (SEQ ID NO: 33).

La invención incluye homólogos de los diferentes genes y proteínas Klotho y FGF codificados por estos genes. Un "homólogo", con referencia a un gen, se refiere a una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica sobre cuando menos parte del gen o a su cadena complementaria o a una parte de la misma, en el entendido de que la secuencia de nucleótidos codifica una proteína que tiene sustancialmente la misma actividad/función que la proteína codificada por el gen del cual es un homólogo. Los homólogos de los genes descritos en la presente se pueden identificar mediante el porcentaje de identidad entre las secuencias de aminoácidos o nucleótidos para los homólogos supuestos, y las secuencias para los genes o proteínas codificadas por ellas (por ejemplo, las secuencias de nucleótidos para los genes que codifican Klotho y FGF o sus cadenas complementarias). El porcentaje de identidad se puede determinar, por ejemplo, mediante inspección visual, o utilizando diferentes programas de computación conocidos en la técnica, o como se describe en la presente. La identidad de secuencia se mide típicamente utilizando un software de análisis de secuencias (por ejemplo, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, programas BLAST, BESTFIT, GAP, o

PILEUP/PRETTYBOX). Este software empareja las secuencias idénticas o similares mediante la asignación de grados de homología a diferentes sustituciones, supresiones, y/u otras modificaciones. Las sustituciones conservadoras típicamente incluyen sustituciones dentro de los siguientes grupos: glicina, alanina; valina, isoleucina, leucina; ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina; serina, treonina; lisina, arginina; y fenilalanina, tirosina. En un planteamiento de ejemplo para determinar el grado de identidad, se puede utilizar un programa BLAST, con un puntaje de probabilidad de $e^{-3}$ y $e^{-100}$ que indica una secuencia estrechamente relacionada.

Como se utilizan en la presente, los términos "homología" y "homólogo" no se limitan para designar a las proteínas que tienen un ancestro genético teórico común, pero incluyen las proteínas que pueden estar genéticamente no relacionadas que, no obstante, han evolucionado para llevar a cabo funciones similares y/o para tener estructuras similares. La homología funcional con las diferentes proteínas descritas en la presente, también abarca las proteínas que tienen una actividad de la proteína correspondiente, de la cual es un homólogo. Para que las proteínas tengan una homología funcional, no se requiere que tengan una identidad significativa en sus secuencias de aminoácidos, sino más bien, las proteínas que tienen una homología funcional son definidas de esta manera por tener actividades similares o idénticas. Por ejemplo, con respecto a una molécula de Klotho, el polipéptido debe tener las características funcionales de enlace a un polipéptido del factor de crecimiento de

fibroblastos, y debe hacer posible el enlace del factor de crecimiento de fibroblastos a un FGFR. Con respecto a una molécula del factor de crecimiento de fibroblastos, el polipéptido debe tener las características funcionales de enlace a un FGFR, y debe provocar la activación del FGFR (por ejemplo, fosforilación). Los ensayos para evaluar el enlace del factor de crecimiento de fibroblastos con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y/o la activación de la senda de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos se conocen en la técnica, y se describen en la presente (véase el Ejemplo 2). Los ensayos para evaluar la actividad de Klotho también se conocen en la técnica y se describen en la presente (por ejemplo, el enlace a un polipéptido del factor de crecimiento de fibroblastos). Las proteínas con una homología estructural se definen por tener una estructura terciaria (o cuaternaria) análoga, y no necesariamente requieren de la identidad de aminoácidos o de la identidad de ácidos nucleicos para que los genes las codifiquen. En ciertas circunstancias, los homólogos estructurales pueden incluir proteínas que mantengan la homología estructural solamente en el sitio activo o en el sitio de enlace de la proteína.

En adición a la homología estructural y funcional, la presente invención abarca además proteínas que tiene, identidad de aminoácidos con las diferentes secuencias de aminoácidos de Klotho y FGF descritas en la presente. Para determinar el porcentaje de identidad/homología de dos secuencias de aminoácidos, las secuencias son alineadas para los propósitos de una comparación

óptima (por ejemplo, se pueden introducir huecos en la secuencia de aminoácidos de una proteína para la alineación óptima con la secuencia de aminoácidos de otra proteína). Entonces se comparan los residuos de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos correspondientes. Cuando una posición de una secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido que la posición correspondiente de la otra, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, porcentaje de identidad = número de posiciones idénticas / número total de posiciones, multiplicado por 100).

Las secuencias de aminoácidos de las moléculas de la invención descrita en la presente, tienen una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica u homóloga a una secuencia de aminoácidos descrita en la presente.

Las secuencias de ácidos nucleicos de las moléculas de la invención descrita en la presente, tienen una secuencia de nucleótidos que se hibrida a, o es cuando menos aproximadamente el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica u homóloga a una secuencia de nucleótidos descrita en la presente.

Las moléculas de ácidos nucleicos apropiadas para utilizarse en

los polipéptidos de fusión de la invención, pueden tener una secuencia de nucleótidos de Klotho o FGF que se hibride bajo condiciones restringentes al complemento de una molécula de ácido nucleico que codifique Klotho o FGF, respectivamente. Como se utiliza en la presente, el término "se hibrida bajo condiciones restringentes" pretende describir las condiciones para hibridación y lavado bajo las cuales, las secuencias de nucleótidos cuando menos aproximadamente el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 85 por ciento, el 90 por ciento o más homólogas unas a otras, típicamente permanecen hibridadas unas a otras. Estas condiciones restringentes son conocidas por los expertos en este campo, y se pueden encontrar en Ausubel y colaboradores, *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, Nueva York (2001), 6.3.1-6.3.6. Un ejemplo específico, no limitante, de las condiciones de hibridación restringentes, es la hibridación en 6X cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45°C, seguida por uno o más lavados en 0.2 X SSC, SDS al 0.1 por ciento a 50-65°C.

**4.2.** Polipéptidos de fusión de Klotho-FGF de la invención

En algunas modalidades de la invención, un polipéptido de fusión Klotho tiene una cadena de polipéptido que tiene una primera secuencia de polipéptido de un polipéptido Klotho o un fragmento activo del mismo, y una segunda secuencia de polipéptido que codifica el factor de crecimiento de fibroblastos o un fragmento activo del mismo.

La invención incluye polipéptidos de fusión que son cuando

302

menos aproximadamente el 95 por ciento o más homólogos a una secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NOs: 19 a 28. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un dominio extracelular de Klotho N-terminalmente enlazado a la variante FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un péptido de señal de IgG N-terminalmente enlazado a un dominio extracelular de Klotho que carece de un péptido de señal N-terminalmente enlazado a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un sub-dominio extracelular KL-D1 N-terminalmente enlazado a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene un sub-dominio extracelular KL-D2 N-terminalmente enlazado a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene dos sub-dominios extracelulares KL-D1 N-terminalmente enlazados a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene dos sub-dominios extracelulares KL-D2 N-terminalmente enlazados a la variante FGF23 (R179Q). La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) N-terminalmente enlazada a un dominio extracelular de Klotho. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la

variante FGF23 (R179Q) N-terminalmente enlazada a un sub-dominio extracelular KL-D1. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) N-terminalmente enlazada a un sub-dominio extracelular KL-D2. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) N-terminalmente enlazada a dos sub-dominios extracelulares KL-D1. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene la variante FGF23 (R179Q) N-terminalmente enlazada a dos sub-dominios extracelulares KL-D2.

El polipéptido de fusión Klotho de la invención puede incluir una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 95 por ciento idéntica a la secuencia de aminoácidos estipulada en la SEQ ID NO: 7. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 codifica un dominio extracelular de Klotho que carece de un péptido de señal.

Las proteínas de fusión objeto se describen en la presente y se pueden hacer empleando métodos conocidos en este campo. Por ejemplo, los polipéptidos de fusión de la invención se pueden construir como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,194,177. El uso de los polipéptidos Klotho se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,579,850. El uso de las moléculas de ácidos nucleicos del factor de crecimiento de fibroblastos se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 7,223,563.

En algunas modalidades, se clona una molécula de ácido nucleico que codifica el Klotho mediante reacción en cadena de la polimerasa, y se liga, dentro del marco, con una molécula de ácido nucleico que codifica el factor de crecimiento de fibroblastos. El ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión de Klotho-FGF se enlaza operativamente a un promotor para permitir la expresión. La molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión subsiguientemente se transfecta en una célula huésped para la expresión. La secuencia de la construcción final se puede confirmar mediante secuenciación.

Cuando se preparan las proteínas de fusión de la presente invención, una molécula de ácido nucleico que codifique un sub-dominio extracelular de Klotho se fusionará dentro del marco con la molécula de ácido nucleico que codifique el factor de crecimiento de fibroblastos. La expresión de la molécula de ácido nucleico resultante da como resultado que el sub-dominio extracelular de Klotho se fusione N-terminal en relación con el polipéptido del factor de crecimiento de fibroblastos. También son posibles las fusiones en donde el sub-dominio extracelular de Klotho se fusiona C-terminal en relación con el polipéptido del factor de crecimiento de fibroblastos. Los métodos para la elaboración de proteínas de fusión son bien conocidos en la materia.

Los polipéptidos de fusión de la invención tienen cuando menos dos polipéptidos que se enlazan covalentemente, en donde un polipéptido viene a partir de una secuencia o dominio de proteína, por

ejemplo, Klotho, y el otro polipéptido viene a partir de otra secuencia o dominio de proteína, por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos. Klotho y FGF, de los polipéptidos de fusión de la invención, se pueden unir mediante los métodos bien conocidos por los expertos en este campo. Estos métodos incluyen medios tanto químicos como recombinantes.

Los ácidos nucleicos que codifican los dominios que se van a incorporar en los polipéptidos de fusión de la invención, se pueden obtener empleando técnicas de rutina en el campo de la genética recombinante. Los textos básicos que dan a conocer los métodos generales de uso de esta invención incluyen Sambrook y Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3ª Edición, 2001); Kriegler, Gene transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); y Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel y colaboradores, Editores, 1994-1999). En los ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de fusión Klotho de la invención, se pueden utilizar las secuencias de ácidos nucleicos que codifican alfa-Klotho o beta-Klotho, representadas por las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3, respectivamente. En los ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de fusión Klotho, se pueden utilizar las secuencias de ácidos nucleicos que codifican FGF19, FGF21, o FGF23, representadas por las SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 34, respectivamente. Las secuencias de ácidos nucleicos de las moléculas de la invención descritas en la presente, comprenden una secuencia de nucleótidos que se hibrida a, o es cuando menos aproximadamente el 60 por ciento, el 70 por

ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, el 95 por ciento, el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, el 99 por ciento o más idéntica u homóloga a las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, o SEQ ID NO: 34.

Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los péptidos Klotho y FGF, se pueden obtener utilizando cualquiera de una variedad de métodos. Por ejemplo, las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos se pueden clonar a partir de las bibliotecas de ADNc y de ADN genómico mediante hibridación con sondas, o se pueden aislar empleando técnicas de amplificación con cebadores de oligonucleótidos. Más comúnmente, se emplean técnicas de amplificación para amplificar y aislar las secuencias de Klotho y FGF, utilizando una plantilla de ADN o de ARN (véase, por ejemplo, Dieffenfach & Dveksler, PCR Primers: A Laboratory Manual (1995)). De una manera alternativa, se pueden producir oligonucleótidos traslapados sintéticamente, y se pueden unir para producir uno o más de los dominios. Los ácidos nucleicos que codifican Klotho o FGF también se pueden aislar a partir de bibliotecas de expresión utilizando anticuerpos como sondas.

De acuerdo con la presente invención, Klotho y FGF se pueden enlazar ya sea directamente, o bien por medio de un enlazador covalente, incluyendo enlazadores de aminoácidos, tal como un enlazador de poliglicina, u otro tipo de enlazador químico, incluyendo, enlazadores de carbohidratos, enlazadores de lípidos, enlazadores de ácidos grasos, enlazadores de poliéter, tales como PEG, etc. (Véase

por ejemplo, Hermanson, Bioconjugate techniques (1996)). Los polipéptidos que forman la fusión/el polipéptido de fusión, típicamente se enlazan del término C al término N, aunque también se pueden enlazar del término C al término C, del término N al término N, o del término N al término C. Se pueden insertar uno o más dominios de polipéptido en una localización interna dentro de un polipéptido de fusión de la invención. Los polipéptidos de la proteína de fusión pueden estar en cualquier orden. Los polipéptidos de fusión se pueden producir mediante el enlace covalente de una cadena de aminoácidos a partir de una secuencia de proteína, por ejemplo, un sub-dominio extracelular de Klotho, a una cadena de aminoácidos a partir de otra secuencia de proteína, por ejemplo, FGF, mediante la preparación de un polinucleótido recombinante contiguamente, que codifique la proteína de fusión. Las diferentes cadenas de aminoácidos en una proteína de fusión, se pueden empalmar directamente entre sí, o se pueden empalmar indirectamente ente sí por medio de un grupo enlazador químico o de un grupo de enlace de aminoácidos. El grupo de enlace de aminoácidos puede ser de aproximadamente 200 aminoácidos o más de longitud, o, en términos generales, de 1 a 100 aminoácidos. En algunas modalidades, se incorporan residuos de prolina en el enlazador para prevenir la formación de elementos estructurales secundarios significativos mediante el enlazador. Los enlazadores con frecuencia son sub-secuencias de aminoácidos flexibles que se sintetizan como parte de una proteína de fusión recombinante. Estos enlazadores flexibles son conocidos por las

personas expertas en la materia.

De acuerdo con la presente invención, la secuencia de aminoácidos de un sub-dominio extracelular de Klotho o un fragmento del mismo se puede enlazar al factor de crecimiento de fibroblastos por medio de un enlazador peptídico. Los enlazadores peptídicos de ejemplo son bien conocidos en la materia, y se describen en la presente. Por ejemplo, los enlazadores peptídicos, en términos generales, incluyen varios residuos Gly y varios residuos Ser, tales como: $(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO: 11), polipéptido $Gly_4$ Ser (SEQ ID NO: 12), Gly (SEQ ID NO: 13), Gly Gly (SEQ ID NO: 14), Gly Ser (SEQ ID NO: 15), $Gly_2$ Ser (SEQ ID NO: 16), Ala (SEQ ID NO: 17), y Ala Ala (SEQ ID NO: 18). De una manera específica, un enlazador peptídico para utilizarse en una proteína de fusión de la invención puede actuar como una articulación flexible.

La secuencia de señal de Klotho o FGF se puede excluir antes de la incorporación de Klotho en una proteína de fusión de la invención. Se puede incluir la secuencia de señal para Klotho o FGF de la proteína de fusión, por ejemplo, el polipéptido representado por la SEQ ID NO: 19. Sin embargo, estas secuencias también se pueden omitir, y pueden ser reemplazadas con la secuencia de señal de una proteína diferente, por ejemplo, la secuencia de señal de IgG (SEQ ID NO: 9). En términos generales, las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán la forma madura de Klotho y FGF.

En términos generales, se excluyen los intrones de cualquiera o ambos de las fracciones de Klotho o del factor de crecimiento de

fibroblastos antes de incorporarse en un polipéptido de fusión.

Los polipéptidos de fusión de la invención pueden incluir uno o más polímeros covalentemente unidos a una o más cadenas laterales de aminoácidos reactivos. A manera de ejemplo, y no de limitación, estos polímeros incluyen polietilenglicol (PEG), el cual se puede unir a uno o más residuos de sulfhidrilo de cisteína libres, bloqueando de esta manera la formación de enlaces de disulfuro y la acumulación, cuando se expone la proteína a condiciones oxidantes. En adición, se espera que la PEGilación de los polipéptidos de fusión de la invención proporcione propiedades mejoradas, tales como una vida media más larga, solubilidad, y resistencia a la proteasa. Los polipéptidos de fusión de la invención, de una manera alternativa, se pueden modificar mediante la adición covalente de polímeros a los grupos amino libres, tales como la lisina-épsilon o el grupo amino N-terminal. Las cisteínas y lisinas preferidas para la modificación covalente serán aquéllas que no estén involucradas en el enlace del receptor, en el enlace de heparina, o en el pliegue apropiado de la proteína. Será evidente para un experto en este campo, que se pueden emplear los métodos para ensayar la actividad bioquímica y/o biológica de los polipéptidos de fusión, con el objeto de determinar si la modificación de un residuo de aminoácido particular afecta a la actividad de la proteína como se desea. Se contemplan otras modificaciones adecuadas similares, y son conocidas en este campo.

La invención también se refiere a la expresión de un polipéptido de fusión que es cuando menos aproximadamente el 95 por ciento o

más homólogo a una secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NOs: 19 a 28.

**4.3.** Expresión de los polipéptidos de fusión de la invención

Con el objeto de expresar la proteína de fusión de la invención, las moléculas de ADN obtenidas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente o aquéllos que son conocidos en la materia, se pueden insertar en vectores de expresión apropiados mediante técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, se puede clonar un ADNc de doble cadena en un vector adecuado mediante formación de cola homopolimérica, o mediante enlace de enzimas de restricción, que involucra el uso de enlazadores de ADN sintéticos o mediante ligamiento de extremos romos. Las ligasas de ADN usualmente se utilizan para ligar las moléculas de ADN, y se puede evitar una unión indeseable mediante el tratamiento con fosfatasa alcalina.

Por consiguiente, la invención incluye vectores (por ejemplo, plásmidos recombinantes y bacteriófagos) que incluyen moléculas de ácidos nucleicos (por ejemplo, genes o moléculas recombinantes de genes que codifican ácidos), como se describe en la presente. El término "vector recombinante" incluye un vector (por ejemplo, plásmido, fago, fásmido, virus, cósmido, fósmido, u otro vector de ácido nucleico purificado) que se ha alterado, modificado, o diseñado de tal manera que contiene más, menos, o diferentes secuencias de ácidos nucleicos que aquéllas incluidas en la molécula de ácido nucleico nativa o natural a partir de la cual se derivó el vector recombinante. Por ejemplo, un vector recombinante puede incluir una

secuencia de nucleótidos que codifica una fusión de Klotho-FGF23 operativamente enlazada a secuencias reguladoras, por ejemplo, secuencias promotoras, secuencias terminadoras y/o sitios de enlace de ribosoma artificiales (RBSs), como se definen en la presente. Los vectores recombinantes que permiten la expresión de los genes o ácidos nucleicos incluidos en ellos, son referidos como "vectores de expresión"

Para los huéspedes eucarióticos, se pueden emplear diferentes secuencias reguladoras de transcripción y traducción, dependiendo de la naturaleza del huésped. Se pueden derivar a partir de fuentes viral, tales como adenovirus, virus de papiloma bovino, virus de simio, o similares, en donde las señales reguladoras están asociadas con un gen particular, el cual tiene a alto nivel de expresión. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el promotor TK del virus de Herpes, el promotor temprano de SV40, el promotor del gen de levadura ga14, etc. Se pueden seleccionar señales reguladoras de inicio de transcripción, las cuales permiten la represión o activación, de tal manera que se puede modular la expresión de los genes.

En algunas de las moléculas de la invención descrita en la presente, una o más moléculas de ADN que tengan una secuencia de nucleótidos que codifique una o más cadenas de polipéptido de un polipéptido de fusión, se enlazan operativamente a una o más secuencias reguladoras, que sean capaces de integrar la molécula de ADN deseada, en una célula huésped. Las células que se hayan transformado establemente mediante el ADN introducido se pueden

312

seleccionar, por ejemplo, mediante la introducción de uno o más marcadores que permitan la selección de las células huésped que contengan el vector de expresión. Un gen marcador seleccionable se puede enlazar directamente a una secuencia de ácido nucleico que se vaya a expresar, o bien se puede introducir en la misma célula mediante co-transfección. También se pueden necesitar elementos adicionales para la síntesis óptima de las proteínas descritas en la presente. Sería evidente para una persona de una experiencia ordinaria en este campo cuáles elementos adicionales utilizar.

Los factores importantes en la selección de un plásmido o vector viral particular incluyen, pero no se limitan a, la facilidad con la cual las células receptoras que contienen al vector son reconocidas y seleccionadas a partir de las células receptoras que no contienen al vector; el número de copias del vector que se desean en un huésped particular; y si es deseable poder "lanzar" el vector entre células huésped de diferentes especies.

Una vez que se construye el vector para incluir una secuencia de ADN para la expresión, se puede introducir en una célula huésped apropiada mediante uno o más de una variedad de métodos adecuados que son conocidos en la materia, incluyendo, pero no limitándose a, por ejemplo, transformación, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, precipitación de fosfato de calcio, microinyección directa, etc.

Las células huésped pueden ser procarióticas o eucarióticas. Los ejemplos de las células huésped eucarióticas incluyen, por

ejemplo, células de mamífero, tales como células humanas, de mono, de ratón, y de ovario de hámster chino (CHO). Estas células facilitan las modificaciones de proteínas posteriores a la traducción, incluyendo, por ejemplo, pliegue correcto o glicosilación. Adicionalmente, también se pueden utilizar células de levadura para expresar los polipéptidos de fusión de la invención. Como la mayoría de las células de mamífero, las células de levadura hacen posible las modificaciones de proteínas posteriores a la traducción, incluyendo, por ejemplo, glicosilación. Existen un número de estrategias de ADN recombinante que utilizan secuencias promotoras fuertes, y plásmidos de alto número de copias que se pueden utilizar para la producción de proteínas en la levadura. La maquinaria de transcripción y traducción de levadura puede reconocer a las secuencias líder sobre los productos genéticos de mamífero clonados, haciendo posible de esta manera la secreción de los péptidos que lleven las secuencias líder (es decir, pre-péptidos). Un método particularmente preferido de producción de alto rendimiento de los polipéptidos de fusión de la invención es a través del uso de amplificación de reductasa de dihidrofolato (DHFR) en células CHO deficientes en reductasa de dihidrofolato, mediante el uso de niveles sucesivamente crecientes de metotrexato, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,889,803. El polipéptido obtenido puede estar en una forma glicosilada.

Después de la introducción de uno o más vectores, las células huésped normalmente se hacen crecer en un medio selectivo, el cual

314

selecciona el crecimiento de las células que contienen al vector. La purificación de las proteínas recombinantes se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos en este campo o descritos en la presente, por ejemplo, cualesquiera procedimientos convencionales que involucren extracción, precipitación, cromatografía, y electroforesis. Un procedimiento de purificación adicional que se puede emplear para la purificación de proteínas es la cromatografía por afinidad utilizando anticuerpos monoclonales que se enlacen con una proteína objetivo. En términos generales, las preparaciones crudas que contengan una proteína recombinante se pasan a través de una columna, sobre la cual se inmoviliza un anticuerpo monoclonal adecuado. La proteína usualmente se enlaza a la columna por medio del anticuerpo específico, mientras que pasan las impurezas a través de ella. Después de lavar la columna, la proteína se eluye a partir del gen mediante el cambio del pH o de la concentración iónica, por ejemplo.

**4.4.** Ensayos para evaluar la actividad del polipéptido de fusión

Los ensayos descritos en la presente (véase el Ejemplo 2) y aquéllos conocidos en la materia, se pueden utilizar para detectar la actividad de Klotho o FGF de los polipéptidos de fusión de la invención. Los ensayos de actividad adecuados incluyen ensayos de enlace del receptor, ensayos de proliferación celular, y ensayos de señalización celular. Por ejemplo, un ensayo de enlace que se puede utilizar para determinar si un polipéptido de fusión tiene actividad de Klotho o FGF incluye ensayar el enlace de un polipéptido de fusión a

un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. Los ensayos de enlace del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos incluyen, pero no se limitan a, ensayos tanto competitivos como no competitivos. Por ejemplo, se puede detectar el enlace del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos poniendo en contacto las células que expresen un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos con un factor de crecimiento de fibroblastos marcado (por ejemplo, marca radioactiva), y con concentraciones crecientes de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF no marcado. Los dos ligandos que compiten por el enlace al mismo receptor, se agregan a una mezcla de reacción que contenga la célula. Las células subsiguientemente se lavan, y se mide el factor de crecimiento de fibroblastos marcado. Una disminución en la cantidad del factor de crecimiento de fibroblastos marcado enlazado con su receptor en la presencia del polipéptido de fusión no marcado, indica el enlace del polipéptido de fusión de Klotho-FGF al receptor. De una manera alternativa, el polipéptido de fusión de Klotho-FGF se puede marcar, y se detecta el enlace directo del polipéptido de fusión a la célula.

La actividad de Klotho o FGF también se puede medir mediante la determinación de si el polipéptido de fusión induce o no una respuesta celular. Por ejemplo, en algunas modalidades, un ensayo para detectar la actividad biológica de un polipéptido de fusión de Klotho-FGF involucra poner en contacto las células que expresen un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos con un polipéptido de fusión, ensayar una respuesta celular, tal como, por ejemplo,

316

proliferación celular o activación de Egr-1, el diámetro de miotubos en las células C2C12, y comparar la respuesta celular en la presencia y en ausencia del polipéptido de fusión. Un aumento en la respuesta celular en la presencia del complejo del polipéptido de fusión en relación con su ausencia, indica que el polipéptido de fusión tiene actividad biológica. También se puede medir un aumento en un evento de señalización corriente abajo a partir del receptor como una indicación de la actividad biológica (por ejemplo, fosforilación de FGFR, FRS2, ERK1/2, p70S6K, etc.).

**4.5** Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

La invención también pertenece a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más polipéptidos de fusión de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además una dosis farmacéuticamente efectiva de heparina. Estas composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un kit o recipiente. Este kit o recipiente se puede empacar con instrucciones pertenecientes a la vida media *in vivo* o a la vida media *in vitro* prolongada de los polipéptidos de fusión. Opcionalmente se puede asociar con este kit o recipiente una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso, o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya notificación refleje la aprobación por parte de la agencia gubernamental, para la fabricación, uso, o venta para administración humana. Estas composiciones se pueden utilizar en métodos para el tratamiento, la prevención, o la aminoración de una enfermedad o de

un síntoma de una enfermedad (por ejemplo, una condición relacionada con la edad o trastorno metabólico) en un paciente, de preferencia un mamífero, y de una manera muy preferible un ser humano, mediante la administración de la composición farmacéutica al paciente.

En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención es de aproximadamente 0.0001 miligramos/kilogramo a 0.001 miligramos/kilogramo; de 0.001 miligramos/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal, o de aproximadamente 0.02 miligramos/kilogramo a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo de peso corporal. Comúnmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de fusión es de aproximadamente 0.001 miligramos a aproximadamente 0.01 miligramos, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, o de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, por ejemplo. De preferencia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de fusión es de aproximadamente 0.001 miligramos/kilogramo a 2 miligramos/ kilogramo.

Las formulaciones farmacéuticas óptimas para un polipéptido de fusión pueden ser determinadas por una persona con una experiencia ordinaria en este campo, dependiendo de la vía de administración y de la dosificación deseada. (Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa., cuya divulgación total se incorpora a la presente como

referencia).

Los polipéptidos de fusión de la invención se pueden administrar como una composición farmacéutica que puede estar en la forma de un sólido, líquido, o gas (aerosol). Las vías de administración típicas pueden incluir, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, intradérmica, e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, o intraesternal. De preferencia, las composiciones se administran parenteralmente. Más preferiblemente, las composiciones se administran intravenosamente. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para permitir que esté biodisponible un polipéptido de la invención después de la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, en donde, por ejemplo, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un polipéptido de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Los materiales utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden ser no tóxicos en las cantidades utilizadas. Será evidente para aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo, que la dosificación óptima de los ingredientes activos en la composición farmacéutica dependerá de una variedad de factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (por ejemplo, un ser humano), la salud global del sujeto, el tipo de

condición relacionada con la edad o trastorno metabólico para el que el sujeto necesita tratamiento, el uso de la composición como parte de un régimen de múltiples fármacos, la forma particular del polipéptido de la invención, la forma de administración, y la composición empleada.

El portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un particulado, de tal manera que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. Los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. En adición, el vehículo puede ser gaseoso, para proporcionar una composición en aerosol útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, o excipiente, con el que se administra un polipéptido de la invención. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo aquéllos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, y similares. Los vehículos pueden ser suero, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. En adición, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una modalidad, cuando se administran a un sujeto, los polipéptidos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un vehículo preferido cuando el polipéptido de la invención se administra intravenosamente. También

320

se pueden emplear soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada y deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH.

La composición se puede pretender para administración oral, y si es así, la composición está de preferencia en una forma sólida o líquida, en donde las formas semi-sólidas, semi-líquidas, en suspensión, y en gel, se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente ya sea como sólidas o líquidas.

Como una composición sólida para administración oral, la composición se puede formular en un polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea, o similares. Esta composición sólida típicamente contiene uno o más diluyentes inertes. En adición, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como etil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; derrapantes

tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, un agente saborizante tal como hierbabuena, salicilato de metilo, o saborizante de naranja, y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en la forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, en adición a los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como polietilenglicol, ciclodextrina, o un aceite graso.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elíxir, jarabe, solución, emulsión, o suspensión. El líquido puede ser útil para administración oral o para su suministro mediante inyección. Cuando se pretende para administración oral, una composición puede contener uno o más de un agente edulcorante, conservadores, tinte/colorante, y mejorador del sabor. En una composición para administración mediante inyección, se pueden incluir uno o más de un tensoactivo, conservador, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, regulador, estabilizante, y atente isotónico.

Las composiciones líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones, u otra forma similar, también pueden incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, de preferencia suero fisiológico, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono- o di-glicéridos sintéticos, los cales pueden servir como el solvente o el medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol, u otros solventes; agentes antibacterianos tales como

alcohol bencílico o metil-parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilen-diamina-tetra-acético; reguladores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una composición parenteral se puede encerrar en una ampolleta, una jeringa desechable, o un frasco de múltiples dosis hecho de vidrio, plástico, u otro material. El suero fisiológico es un adyuvante preferido. Una composición inyectable es de preferencia estéril.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (por ejemplo, el polipéptido de fusión), de tal manera que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones farmacéuticas pueden contener la cantidad efectiva conocida de los compuestos como se prescriben para sus trastornos respectivos.

La vía de administración del polipéptido de la invención utilizada en los regímenes profilácticos y/o terapéuticos que serán efectivos en la prevención, tratamiento, y/o manejo de una condición relacionada con la edad o trastorno metabólico, se puede basar en las vías de administración actualmente prescritas para otros productos terapéuticos conocidos en la materia. Los polipéptidos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal, y mucosa intestinal, etc.). La administración puede

ser sistémica o local. Se conocen diferentes sistemas de suministro, por ejemplo, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden ser útiles para la administración de un polipéptido de la invención. Se puede administrar más de un polipéptido de la invención a un sujeto. Los métodos de administración pueden incluir, pero no se limitan a, administración oral y administración parenteral; la administración parenteral incluye, pero no se limita a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal, transdérmica, rectal, mediante inhalación, o tópicamente a los oídos, a la nariz, a los ojos, o a la piel.

Los polipéptidos de la invención se pueden administrar parenteralmente. De una manera específica, los polipéptidos de la invención se pueden administrar intravenosamente.

También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente aerosolizante, o por medio de perfusión en un fluorocarbono o en un tensoactivo pulmonar sintético. Los polipéptidos de la invención también se pueden formular como un supositorio, con los aglutinantes y vehículos tradicionales, tales como triglicéridos.

Los polipéptidos de la invención se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, se puede utilizar una bomba (véase Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 1987, *14*, 201; Buchwald y colaboradores, Surgery 1980, *88*: 507; Saudek y

324

colaboradores, *N. Engl. J. Med.* 1989, 321: 574). También se pueden utilizar materiales poliméricos para la liberación controlada de los polipéptidos de la invención (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (Editores), CRC Pres., Boca Raton, FL, 1974; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (Editores), Wiley, Nueva York, 1984; Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 1983, *23*, 61; véase también Levy y colaboradores, *Science* 1985, *228*, 190; Durante y colaboradores, *Ann. Neurol.*, 1989, *25*, 351; Howard y colaboradores, *J. Neurosurg.*, 1989, *71*, 105). De una manera específica, se puede colocar un sistema de liberación controlada en proximidad al objetivo de los polipéptidos de la invención, por ejemplo, el cerebro, requiriendo, por consiguiente, solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Buenason, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, volumen 2, 1984, páginas 115-138). Se pueden utilizar otros sistemas de liberación controlada discutidos en la revisión por Langer (*Science* 1990, *249*, 1527-1533).

Los materiales poliméricos utilizados para lograr la liberación controlada o sostenida de los polipéptidos de la invención se dan a conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,679,377; en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,916,597; en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,912,015; en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,989,463; en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,128,326; en la

Publicación del TCP Número WO 99/15154; y en la Publicación del TCP Número WO 99/20253. Los ejemplos de los polímeros utilizados en las formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli-(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), poli-(metacrilato de metilo), poli-ácido acrílico), poli-(etileno-co-acetato de vinilo), poli-(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli-(N-vinil-pirrolidona), poli-(alcohol vinílico), poliacrilamida, poli-(etilen-glicol), polilácticos (PLA), poli-(lácticos-co-glicólidos) (PLGA), y poli-orto-ésteres. De preferencia, el polímero utilizado en una formulación de liberación sostenida es inerte, está libre de impurezas lixiviables, es estable al almacenamiento, estéril y biodegradable.

En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención es de aproximadamente 0.0001 miligramos/kilogramo a 0.001 miligramos/kilogramo; de 0.001 miligramos/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal, o de aproximadamente 0.02 miligramos/kilogramo a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo de peso corporal.

En otras modalidades, el régimen profiláctico y/o terapéutico involucra administrar a un paciente una o más dosis de una cantidad efectiva de un polipéptido de la invención, en donde la dosis de una cantidad efectiva alcanza un nivel en plasma de cuando menos 0.01 microgramos/mililitro a cuando menos 400 microgramos/mililitro del polipéptido de la invención.

Un régimen profiláctico y/o terapéutico puede involucrar la administración a un paciente de una pluralidad de dosis de una

326

cantidad efectiva de un polipéptido de la invención, en donde la pluralidad de dosis mantiene un nivel en plasma de cuando menos 0.01 microgramos/mililitro a 400 microgramos/mililitro del polipéptido de la invención. El régimen profiláctico y/o terapéutico se puede administrar durante cuando menos 1 día, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, o 9 meses.

El régimen profiláctico y/o terapéutico puede involucrar la administración de un polipéptido de la invención en combinación con uno o más productos terapéuticos adicionales. Las dosificaciones recomendadas del uno o más productos terapéuticos actualmente utilizados para la prevención, tratamiento, y/o manejo de una condición relacionada con la edad o un trastorno metabólico, se pueden obtener a partir de cualquier referencia en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a, Hardman y colaboradores, Editores, *Buenaman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10ª Edición*, Mc-Graw-Hill, Nueva York, 2001; *Physician's Desk Reference* (60ª Edición, 2006), el cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

La invención incluye métodos de tratamiento de trastornos en donde sea deseable la actividad agonista de la proteína Klotho y FGF. Los ejemplos de estos métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, condición relacionada con la edad o trastornos metabólicos.

La invención incluye métodos para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento, se le administra una dosis

farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contenga un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir la condición relacionada con la edad. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho se co-administra con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. Las condiciones relacionadas con la edad incluyen sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho. En una modalidad particular, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de la proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos-23, a un individuo que necesite el tratamiento para pérdida de masa muscular.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento o a la prevención de un trastorno metabólico en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que

contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar el trastorno metabólico. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho se co-administra con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. El método se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad. En una modalidad particular, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína beta-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos-21, a un individuo que necesite el tratamiento para un trastorno metabólico.

La invención también proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatomia o calcinosis en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar hiperfosfatomia o calcinosis. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho se co-administra con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En una modalidad particular, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos-23, a un individuo que necesite el tratamiento para a hiperfosfatomia o calcinosis.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento

329

o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho se co-administra con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En algunas modalidades, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho, a un individuo que necesite el tratamiento para enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

La invención también incluye métodos para el tratamiento o la prevención de cáncer en un individuo. A un individuo que necesite el tratamiento se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar cáncer. El método se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de cáncer de mama. En algunas modalidades, el polipéptido de fusión Klotho se co-administra con una dosis farmacológicamente efectiva de heparina. En algunas modalidades, se administra una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho, a un individuo que necesite el tratamiento

para cáncer.

En los métodos para el tratamiento de trastornos mediante la administración de una composición farmacéutica que contiene un polipéptido de fusión Klotho, el polipéptido de fusión Klotho tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos. En una modalidad particular, la proteína de fusión Klotho contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína beta-Klotho y el factor de crecimiento de fibroblastos-21.

La composición del polipéptido de fusión Klotho se puede administrar de acuerdo con cualquier método de administración conocido por los expertos en este campo y descritos en la presente. Los métodos de administración preferidos incluyen la administración subcutánea o intravenosa. En la presente se describen otros modos de administración efectivos.

**4.6.** Métodos de tratamiento y Ensayos para Evaluar la Eficacia

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden emplear para tratar una variedad de trastornos, incluyendo un trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico. Sin limitarse por cualquier teoría en particular, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF se pueden utilizar para tratar trastornos en donde haya una mala regulación de Klotho o FGF. Los trastornos de ejemplo incluyen trastornos metabólicos y trastornos relacionados con la edad. Por ejemplo, los ratones con eliminación genética tanto de FGF23 como de

Klotho exhiben una variedad de fenotipos similares, incluyendo baja actividad física, retardo de crecimiento, pérdida de masa muscular, atrofia de la piel, ateroesclerosis, lapsos de vida cortos, etc. (Véase Razzaque y Lanske, *J. of Endrocrinology*, 194: 1-10 (2007), el cual se incorpora a la presente como referencia).

En particular, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF23 de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de masa muscular. Sin obligarse por la teoría, la capacidad de Klotho y FGF23 para controlar la homeostasis de minerales (por ejemplo, fosfato y calcio) y de vitamina D puede ser el medio mediante el cual estas proteínas modulan el envejecimiento y la atrofia muscular.

Por otra parte, los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF19 y los polipéptidos de fusión de Klotho/FGF21 de la invención, se pueden utilizar para el tratamiento de un trastorno metabólico. Por ejemplo, se ha demostrado que beta-Klotho y FGF19 controlan la homeostasis del ácido biliar mediante la regulación de la 7-α-hidroxilasa de colesterol (CYP7A1). Un ejemplo no limitante del trastorno de homeostasis biliar es la colestasis. Se ha demostrado que beta-Klotho y FGF21 inducen lipólisis en los adipocitos y, por consiguiente, un almacenamiento de grasa reducido y una ingestión incrementada de glucosa. Los ejemplos no limitantes de los trastornos de lipólisis/almacenamiento de grasa son obesidad y enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas.

Basándose cuando menos en parte en el descubrimiento de que

FGF23 es capaz de estimular la excreción de fosfato en la orina, y por lo mismo de reducir los niveles de fosfato en el suero, los polipéptidos de fusión de Klotho-FGF23 de la invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatomia o calcinosis en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que una mutación homocigótica en mal sentido en Klotho que dé como resultado una deficiencia en Klotho en un paciente, puede provocar calcinosis tumoral grave y calcificación arterial (Ichikawa y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 117:2684-2691 (2007), el cual se incorpora a la presente como referencia). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir hiperfosfatomia o calcinosis. En particular, un polipéptido de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos es útil para el tratamiento de hiperfosfatomia o calcinosis.

Los polipéptidos de fusión Klotho de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el riñón de los pacientes con insuficiencia renal crónica, comparándose con aquélla de los riñones no afectados (Koh y colaboradores, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 280: 1015-1020 (2001), el cual se

incorpora a la presente como referencia). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica. En particular, un polipéptido de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho es útil para el tratamiento de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica.

Los polipéptidos de fusión Klotho de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de cáncer en un individuo. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de Klotho se reduce en el tejido de cáncer de mama, comparándose con el tejido de cáncer de mama normal (Wolf y colaboradores, *Oncogene* (2008), publicación en línea anticipada, la cual se incorpora a la presente como referencia). A un individuo se le administra una dosis farmacológicamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene el polipéptido de fusión Klotho, que tiene cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho y un factor de crecimiento de fibroblastos, para tratar o prevenir cáncer, o cáncer de mama. En particular, una proteína de fusión Klotho que contiene cuando menos un dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho es útil para el tratamiento de cáncer, o cáncer de mama.

Los métodos para evaluar la eficacia y/o para determinar la dosis efectiva de un polipéptido de fusión Klotho de la invención sobre un

trastorno relacionado con la edad o un trastorno metabólico, incluyen ensayos basados en el organismo, por ejemplo, utilizando un mamífero (por ejemplo, un ratón, rata, primate, o algún otro no humano), u otro animal (por ejemplo, pulpo, pez cebra, o un invertebrado como una mosca o un nemátodo). El polipéptido de fusión Klotho se puede administrar al organismo una vez o como un régimen (regular o irregular). Entonces se evalúa un parámetro del organismo, por ejemplo, un parámetro asociado con la edad. Los polipéptidos de fusión Klotho que son de interés, dan como resultado un cambio en el parámetro en relación con una referencia, por ejemplo, un parámetro de un organismo de control. También se pueden evaluar otros parámetros (por ejemplo, relacionados con la toxicidad, eliminación, y farmacocinética).

El polipéptido de fusión Klotho de la invención se puede evaluar utilizando un animal que tenga un trastorno particular, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente, por ejemplo, un trastorno relacionado con la edad, o un trastorno metabólico. Estos trastornos también pueden proporcionar un sistema sensibilizado en donde se puedan observar los efectos o la fisiología del polipéptido de prueba. Los trastornos de ejemplo incluyen: desenervación, atrofia por desuso; trastornos metabólicos (por ejemplo, trastorno de animales obesos y/o diabéticos tales como ratón db/db y ratón ob/ob); modelos cerebrales, de isquemia de hígado; de cisplatina/ taxol/vincristina; diferentes trasplantes de tejido (xenoinjerto); modelos óseos transgénicos; síndromes de dolor (incluyendo trastornos inflamatorios y

neuropáticos); modelos de Paraquat, genotóxicos, y de tensión oxidativa; y modelos de tumor I.

Para medir un trastorno relacionado con la edad, el modelo animal puede ser un animal que tenga un fenotipo alterado cuando sea calóricamente restringido. Por ejemplo, las ratas F344 proporcionan un sistema de ensayo útil para evaluar un polipéptido de fusión Klotho. Cuando son calóricamente restringidas, las ratas F344 tienen del 0 al 10 por ciento de incidencia de nefropatía. Sin embargo, cuando se alimentan al gusto, tienen una incidencia de nefropatía del 60 al 100 por ciento.

Con el fin de evaluar un polipéptido de fusión Klotho de la invención, se administra al animal (por ejemplo, una rata F344 u otro animal adecuado), y se evalúa un parámetro del animal, por ejemplo, después de un período de tiempo. El animal se puede alimentar al gusto o normalmente (por ejemplo, no bajo restricción calórica, aunque se pueden evaluar algunos parámetros bajo estas condiciones. Típicamente, se utiliza una cohorte de estos animales para el ensayo. En términos generales, se puede indicar un polipéptido de prueba por alterar favorablemente la regulación del lapso de vida en el animal, si el polipéptido de prueba afecta al parámetro en la dirección del fenotipo de un sujeto animal similar para la restricción calórica. Estos polipéptidos de prueba pueden causar cuando menos algunos de los efectos reguladores del lapso de vida de la restricción calórica, por ejemplo, un subconjunto de tales efectos, sin que se tenga que privar al organismo de la ingestión calórica.

El parámetro que se vaya a probar puede ser un parámetro asociado con la edad o asociado con una enfermedad, por ejemplo, un síntoma del trastorno asociado con el modelo animal. Por ejemplo, el polipéptido de prueba se puede administrar a una Rata SH, y se monitorea la presión sanguínea. Un polipéptido de prueba que sea favorablemente indicado puede provocar una aminoración del síntoma en relación con un animal de referencia similar no tratado con el polipéptido. Otros parámetros relevantes para un trastorno o para el envejecimiento pueden incluir: niveles de antioxidantes (por ejemplo. niveles o actividad de enzimas antioxidantes), resistencia a la tensión (por ejemplo, resistencia al paraquat), temperatura corporal central, niveles de glucosa, niveles de insulina, niveles de hormona estimulante de tiroides, niveles de prolactina, y niveles de hormona leutinizante.

Con el fin de medir la efectividad de los polipéptidos de la invención para el tratamiento de un trastorno relacionado con la edad, se puede utilizar un animal que tenga una expresión reducida de Klotho, por ejemplo, un ratón con un Klotho mutante; véase Kuroo y colaboradores, Nature, 390; 45 (1997) y la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 2003/0119910, ambas de las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, el polipéptido de prueba se administra al ratón mutante, y se monitorean los parámetros relacionados con la edad. Un polipéptido de prueba que sea favorablemente indicado, puede provocar la aminoración del síntoma en relación con un animal de referencia

similar no tratado con el polipéptido. Un parámetro relevante para un trastorno metabólico o para el envejecimiento, se puede evaluar mediante la medición del peso corporal, el examen sobre la adquisición de capacidad reproductiva, medición del nivel de azúcar en sangre, observación del lapso de vida, observación de la piel, observación de las funciones motoras, tales como caminar, y similares. La evaluación también se puede hacer mediante la medición del peso del timo, la observación del tamaño de los nódulos calcificados formados sobre la superficie interna de la cavidad torácica, y similares. Además, para la evaluación también es útil la determinación cuantitativa del ARNm para el gen Klotho o para la proteína Klotho.

Todavía otros modelos *in vivo* y ensayos de organismos incluyen evaluar a un animal para determinar un parámetro metabólico, por ejemplo, un parámetro relevante para un trastorno de insulina, o diabetes tipo II. Los parámetros metabólicos de ejemplo incluyen: concentración de glucosa, concentración de insulina, y sensibilidad a la insulina.

Otro sistema de ejemplo proporciona tumores, por ejemplo, en un modelo animal. Los tumores pueden ser espontáneos o inducidos. Por ejemplo, los tumores se pueden desarrollar a partir de células que tienen una variedad de constituciones genéticas, por ejemplo, pueden ser p53+ o p53-. También es posible utilizar organismos que tengan un trastorno autoinmune, por ejemplo, un ratón NZB, el cual está predispuesto a SLE. Con el objeto de evaluar las características de la enfermedad ósea, es posible, por ejemplo, utilizar un animal que tenga

una ovariectomía como un modelo. Por ejemplo, para la osteoporosis. De una manera similar, para enfermedad de las articulaciones, el modelo se puede basar en artritis adyuvante (por ejemplo, los ratones se pueden inmunizar con proteoglicanos de cartílago, proteínas del grupo de alta movilidad, material de pared celular estreptocócico, o colágenos); para enfermedad del riñón, se pueden utilizar ratones kd/kd. También están disponibles los modelos animales de cognición, en particular de aprendizaje y memoria. También están disponibles modelos animales de diabetes y sus complicaciones, por ejemplo, el modelo de estreptozotocina. Se pueden utilizar modelos caninos, por ejemplo, para evaluar embolia e isquemia.

En la evaluación de si un polipéptido de prueba es capaz de alterar la regulación del lapso de vida, se pueden monitorear un número de parámetros asociados con la edad, o se pueden monitorear o evaluar los biomarcadores. Los parámetros asociados con la edad de ejemplo incluyen: (i) lapso de vida de la célula o del organismo; (ii) presencia o abundancia de una transcripción genética o de un producto genético en la célula u organismo que tenga un patrón de expresión dependiente de la edad biológica; (iii) resistencia de la célula u organismo a la tensión; (iv) uno o más parámetros metabólicos de la célula u organismo (los parámetros de ejemplo incluyen los niveles circulantes de insulina, los niveles de glucosa en sangre; el contenido de grasa; la temperatura corporal central, etc.; (v) la capacidad proliferativa de la célula o de un conjunto de células presentes en el organismo; y (vi) la apariencia física o el comportamiento de la célula

u organismo.

El término "lapso de vida promedio" se refiere al promedio de la edad de la muerte de una cohorte de organismos. En algunos casos, el "lapso de vida promedio" se evalúa utilizando una cohorte de organismos genéticamente idénticos bajo condiciones medio-ambientales controladas. Se desechan las muertes debidas a un percance. Cuando no se puede determinar el lapso de vida promedio (por ejemplo, para seres humanos) bajo condiciones medio-ambientalmente controladas, se puede utilizar la información estadística confiable (por ejemplo, a partir de las tablas actuariales) para una población suficientemente grande, como el lapso de vida promedio.

La caracterización de las diferencias moleculares entre dos de estos organismos, por ejemplo, un organismo de referencia y un organismo tratado con un polipéptido de fusión Klotho, puede revelar una diferencia en el estado fisiológico de los organismos. El organismo de referencia y el organismo tratado son típicamente de la misma edad cronológica. El término "edad cronológica", como se utiliza en la presente, se refiere al tiempo transcurrido desde un evento previamente seleccionado, tal como la concepción, una etapa embrionaria o fetal definida, o, más preferiblemente, el nacimiento. Se pueden emplear una variedad de criterios para determinar si los organismos son de la "misma" edad cronológica para el análisis comparativo. Típicamente, el grado de precisión requerido es una función del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre.

340

Por ejemplo, para el nemátodo *C. elegans*, para el cual la cepa de tipo silvestre N2 de laboratorio vive un promedio de aproximadamente 16 días bajo algunas condiciones controladas, los organismos de la misma edad pueden haber vivido durante el mismo número de días. Para los ratones, el organismo de la misma edad puede haber vivido durante el mismo número de semanas o meses; para los primates o seres humanos, el mismo número de años (o dentro de 2, 3, ó 5 años); y así sucesivamente. En términos generales, los organismos de la misma edad cronológica pueden haber vivido durante una cantidad de tiempo dentro del 15, 10, 5, 3, 2 ó 1 por ciento del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre de esa especie. De preferencia, los organismos son organismos adultos, por ejemplo, los organismos ha vivido durante cuando menos una cantidad de tiempo en que el organismo de tipo silvestre promedio ha madurado hasta una edad en la cual es competente para reproducirse.

El ensayo de rastreo de organismo se puede llevar a cabo antes de que los organismos exhiban las características físicas manifiestas del envejecimiento. Por ejemplo, los organismos pueden ser adultos que hayan vivido solamente el 10, 30, 40, 50, 60, ó 70 por ciento del lapso de vida promedio de un organismo de tipo silvestre de la misma especie. Se han reportado cambios asociados con la edad en el metabolismo, inmuno-competencia, y estructura cromosómica. Cualquiera de estos cambios se puede evaluar, ya sea en un sujeto de prueba (por ejemplo, para un ensayo basado en el organismo), o para un paciente (por ejemplo, antes, durante, o después del tratamiento

con un producto terapéutico descrito en la presente.

También se puede evaluar un marcador asociado con la restricción calórica en el organismo de un sujeto de un ensayo de rastreo (o de un sujeto tratado). Aunque estos marcadores pueden no estar asociados con la edad, pueden ser indicativos de un estado fisiológico que se altere cuando se module la senda de Klotho. El marcador puede ser un ARNm o una proteína cuya abundancia cambie en los animales calóricamente restringidos. La Publicación Internacional Número WO01/12851 y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,406,853 describen marcadores de ejemplo. Se pueden utilizar modelos celulares derivados a partir de células de un animal descrito en la presente o análogos a un modelo animal descrito en la presente, para un ensayo basado en células.

Los modelos para evaluar el efecto de un polipéptido de prueba sobre atrofia muscular incluyen: 1) pérdida de masa muscular de gastrocnemio medial de rata resultante de desenervación, por ejemplo, mediante el corte del nervio ciático derecho a la mitad del muslo; 2) pérdida de masa muscular de gastrocnemio medial de rata resultante de inmovilización, por ejemplo, mediante la fijación de la articulación del tobillo derecho a 90 grados de flexión; 3) pérdida de masa muscular de gastrocnemio medial de rata resultante de suspensión de la extremidad trasera; (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número U.S. 2003-0129686); 4) atrofia de músculo esquelético resultante del tratamiento con la citoquina

caquéctica: interleucina-1 (IL-1) (R. N. Cooney, S. R. Kimball, T. C. Vary, *Shock* 7, 1-16 (1997)); y 5) atrofia de músculo esquelético resultante del tratamiento con el glucocorticoide: dexametasona (A. L. Goldberg, *J Biol Chem* 244, 3223-9 (1969).)

Los modelos animales de ejemplo para degeneración macular relacionada con la edad (AMD) incluyen: modelo de ratón inducido por láser que estimula la degeneración macular exudativa (húmeda), Bora y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 100: 2679-84 (2003); un ratón transgénico que expresa una forma mutada de catepsina D, que da como resultado características asociadas con la forma de "atrofia geográfica" de la degeneración macular relacionada con la edad (Rakoczy y colaboradores, *Am. J. Pathol.*, 161: 1515-24 (2002)); y un ratón transgénico que sobre-expresa el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el epitelio del pigmento retinal, que da como resultado CNV. Schwesinger y colaboradores, *Am. J. Pathol.* 158:1161-72 (2001).

Los modelos animales de ejemplo de enfermedad de Parkinson incluyen primates que se hacen Parkinsonianos mediante el tratamiento con la neurotoxina dopaminérgica de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (MPTP) (véase, por ejemplo, la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030055231, y Wichmann y colaboradores, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991: 199-213 (2003); ratas lesionadas con 6-hidroxi-dopamina (por ejemplo, Lab. Anim. Sci.,49:363-71 (1999)); y modelos invertebrados transgénicos (por ejemplo, Lakso y colaboradores, *J. Neurochem.* 86:

165-72 (2003), y Link, *Mech. Ageing Dev.*, 122: 1639-49 (2001)).

Los modelos moleculares de ejemplo de diabetes Tipo II incluyen: un ratón transgénico que tiene el Nkx-2.2 o el Nkx-6.1 defectuosos; (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,127,598); Zucker Diabetic Fatty fa/fa (ZDF) rat. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,569,832); y monos Rhesus, los cuales desarrollan espontáneamente obesidad, y subsiguientemente, progresan con frecuencia hasta diabetes tipo 2 manifiesta (Hotta y colaboradores, *Diabetes*, 50:1126-33 (2001); y un ratón transgénico con un receptor de IGF-I negativo dominante (KR-IGF-IR) que tiene resistencia a la insulina al estilo de diabetes Tipo 2.

Los modelos animales y celulares de ejemplo para neuropatía incluyen: neuropatía sensorial-motora inducida por vincristina en ratones (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,420,112) o en conejos (Ogawa y colaboradores, *Neurotoxicology*, 21: 501-11 (2000)); una rata diabética por estreptozotocina (STZ) para el estudio de neuropatía autónoma (Schmidt y colaboradores, *Am. J. Pathol.*, 163: 21-8 (2003)); y un ratón con neuropatía motora progresiva (pmn) (Martin y colaboradores, *Genomics*, 75:9-16 (2001)).

Los modelos animales de ejemplo de hiperfosfatomia o calcinosis tumoral incluyen ratones con eliminación genética de Klotho y ratones con eliminación genética de FGF23 (Yoshida y colaboradores, *Endocrinology* 143:683-689 (2002)).

Los modelos animales de ejemplo de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica incluyen ratones COL4A3+/- (Beirowski y

colaboradores, *J. Am. Soc. Nephrol.* 17: 1986-1994 (2006)).

Los modelos animales de ejemplo de cáncer incluyen el trasplante o implante de células o tejido de cáncer en ratones sin peso, como se conoce en este campo (Giovanella y colaboradores, *Adv. Cancer Res.* 44: 69-120 (1985)). Por ejemplo, los modelos animales de cáncer de mama incluyen ratones sin pelo trasplantados o implantados con células o tejido de cáncer de mama (por ejemplo, Yue y colaboradores, *Cancer Res.* 54: 5092-5095 (1994); Glinsky y colaboradores, *Cancer Res.* 56: 5319-5324 (1996); Visonneau *Am. J. Path.* 152: 1299-1311 (1998)).

Las composiciones se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, a un sujeto adulto, en particular a un sujeto adulto sano o a un sujeto que tenga una enfermedad relacionada con la edad. En el último caso, el método puede incluir la evaluación de un sujeto, por ejemplo, para caracterizar un síntoma de una enfermedad relacionada con la edad u otro marcador de enfermedad, e identificar de esta manera a un sujeto por tener una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o una enfermedad relacionada con la edad, o por estar predispuesto a dicha enfermedad.

Atrofia de músculo esquelético

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar atrofia de músculo esquelético. La atrofia muscular incluye numerosos trastornos y enfermedades neuromusculares, metabólicos, inmunológicos, y neurológicos, así como consunción, deficiencia

nutricional, tensión metabólica, diabetes, envejecimiento, distrofia muscular, o miopatía. La atrofia muscular se presenta durante el proceso de envejecimiento. La atrofia muscular también resulta del uso reducido o desuso del músculo. Los síntomas incluyen una declinación en la masa de tejido esquelético muscular. En los hombres, la masa muscular declina por una tercera parte entre las edades de 50 y 80 años. Algunas características moleculares de la atrofia muscular incluyen la sobre-regulación de las ligasas de ubiquitina, y la pérdida de proteínas miofibrilares (Furuno y colaboradores, *J. Biol. Chem.*, 265: 8550-8557, 1990). La descomposición de estas proteínas puede ser seguida, por ejemplo, por la medición de la producción de 3-metil-histidina, la cual es un constituyente específico de la actina, y en ciertos músculos, de miosina (Buenaman, Biochem. J. 241: 121-12, 1987 y Lowell y colaboradores, Metabolism, 35: 1121-112, 1986; Stein y Schluter, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272: E688-E696, 1997). La liberación de cinasa de creatina (un marcador de daño celular) (Jackson, y colaboradores, Neurology, 41: 101 104, 1991) también puede ser una indicación.

Diabetes no dependiente de insulina

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la diabetes no dependiente de insulina. La diabetes no dependiente de insulina también se denomina como diabetes "de establecimiento en adultos" y diabetes Tipo 2. La diabetes Tipo 2 también incluye "tipo 2 sin obesidad" y "tipo 2 con obesidad". La

diabetes Tipo II se puede caracterizar por: (1) secreción reducida de insulina por parte de las células de islotes beta pancreáticas, de tal manera que se producen cantidades menores que las necesarias de insulina, para mantener en equilibrio los niveles de glucosa en sangre, y/o (2) "resistencia a la insulina", en donde el cuerpo fracasa para responder normalmente a la insulina. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,266,561 y Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,518,069). Por ejemplo, los niveles de insulina estimulados por glucosa típicamente fracasan para elevarse arriba de 4.0 nanomoles/litro. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,266,561). Los síntomas de ejemplo de la diabetes Tipo II incluyen: hiperglicemia en ayunas (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,266,561); fatiga; sed excesiva; micción frecuente; visión borrosa; y un mayor índice de infecciones. Las indicaciones moleculares de la diabetes Tipo II incluyen depósito amiloide de islotes en el páncreas.

Neuropatía

La neuropatía puede incluir una disfunción de nervios centrales y/o periféricos causada por enfermedad sistémica, condición hereditaria, o agente tóxico que afecte a los nervios motores, sensoriales, sensorimotores, o autónomos. (Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030013771). Los síntomas pueden variar dependiendo de la causa del daño de nervios y de los tipos particulares de nervios afectados. Por ejemplo, los síntomas de neuropatía motora incluyen torpeza para

llevar a cabo las tareas físicas, o como debilidad muscular, agotamiento después de ejercicio menor, dificultad para estar de pie o caminando, y atenuación o ausencia de un reflejo neuromuscular. (Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030013771); los síntomas de neuropatía autónoma incluyen constipación, irregularidades cardíacas, y atenuación del reflejo hipotensivo postural. (Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030013771); los síntomas de neuropatía sensorial incluyen dolor y entumecimiento; hormigueo en las manos piernas, o pies; y sensibilidad extrema al tacto; y los síntomas de retinopatía incluyen visión borrosa, pérdida de visión repentina, manchas negras, y luces parpadeantes.

Enfermedad de Alzheimer

Los métodos de la invención que disponen de la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar enfermedad de Alzheimer (AD). La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa compleja que da como resultado la pérdida irreversible de neuronas. Proporciona meramente un ejemplo de una enfermedad neurodegenerativa que también es una condición relacionada con la edad. Las indicaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen deterioro progresivo de la memoria, del juicio, y de la orientación en los alrededores físicos, y del lenguaje. Las indicaciones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer incluyen pérdida neuronal específica de la región, placas amiloideas, y haces neurofibrilares. Las placas amiloideas son placas extracelulares que

346

contienen el péptido amiloide (también conocido como Ap o Ap42), el cual es un producto de la disociación de la proteína precursora de 8-amiloide (también conocida como APP). Los haces neurofibrilares son agregados intracelulares insolubles compuestos de filamentos de la proteína asociada con microtúbulos anormalmente híper-fosforilada de las placas amiloideas tensas, y los haces neurofibrilares pueden contribuir a los eventos secundarios que conducen a una pérdida neuronal por apoptosis (Clark y Karlawish, *Ann. Intern. Med.* 138(5): 400-410 (2003). Por ejemplo, el p-amiloide induce la apoptosis dependiente de caspasa-2 en las neuronas cultivadas (Troy y colaboradores, *J Neurosci.* 20(4):1386-1392). El depósito de placas *in vivo* puede desencadenar la apoptosis de las neuronas proximales de una manera similar.

Se pueden emplear una variedad de criterios, incluyendo los criterios genéticos, bioquímicos, fisiológicos, y cognitivos, para evaluar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto. Los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer son conocidos por los practicantes médicos. Algunos síntomas y marcadores de ejemplo de la enfermedad de Alzheimer se presentan en seguida. La información acerca de estas indicaciones y otras indicaciones conocidas como asociadas con la enfermedad de Alzheimer, se puede utilizar como un "parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer". Un parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer puede incluir información cualitativa o cuantitativa. Un ejemplo de información cuantitativa es un valor numérico de una o más dimensiones, por

ejemplo, una concentración de una proteína o un mapa tomográfico. La información cualitativa puede incluir una evaluación, por ejemplo, el comentario de un médico, o un binario ("sí"/"no"), y así sucesivamente. Un parámetro relacionado con la enfermedad de Alzheimer incluye información que indica que el sujeto no está diagnosticado con la enfermedad de Alzheimer, o que no tiene una indicación particular de enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, un resultado de prueba cognitiva que no es típico de la enfermedad de Alzheimer, o un polimorfismo de APOE genético no asociado con la enfermedad de Alzheimer.

El deterioro cognitivo progresivo es una indicación de la enfermedad de Alzheimer. Este deterioro puede presentarse como una declinación en la memoria, en el juicio, en la toma de decisiones, en la orientación en los alrededores físicos, y en el lenguaje (Nussbaum y Ellis, *New Eng J. Med.* 348(14): 1356 35 1364 (2003)). La exclusión de otras formas de demencia puede ayudar en la elaboración de un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. La muerte neuronal conduce a atrofia cerebral progresiva en los pacientes de enfermedad de Alzheimer. Se pueden utilizar técnicas de toma de imágenes (por ejemplo, toma de imágenes de resonancia magnética, o tomografía asistida por computadora) para detectar las lesiones asociadas con la enfermedad de Alzheimer en el cerebro y/o la atrofia del cerebro.

Los pacientes de enfermedad de Alzheimer pueden exhibir anormalidades bioquímicas que resultan de la patología de la enfermedad. Por ejemplo, los niveles de proteína *tan* en el fluido

cerebroespinal, están elevados en los pacientes de enfermedad de Alzheimer (Andreasen, N. y colaboradores, *Arch Neurol.* 58: 349-350 (2001)).

Los niveles del péptido amiloide beta 42 (A,B42) se pueden reducir en el CSF de los pacientes de enfermedad de Alzheimer. Los niveles de Ap42 se pueden incrementar en el plasma de los pacientes de enfermedad de Alzheimer (Ertekein-Taner, N. y colaboradores, *Science* 290: 2303 2304 (2000)). Las técnicas para detectar las anormalidades bioquímicas en una muestra de un sujeto incluyen los métodos celulares, inmunológicos, y otros métodos biológicos conocidos en la técnica. Para una guía general, véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook y Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (2001), Ausubel y colaboradores, Current Protocols in Molecular Biology (Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y. (1989), (Harrow, E. y Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), y las ediciones actualizadas de los mismos.

Por ejemplo, se pueden utilizar anticuerpos, otras inmunoglobulinas, y otros ligandos de enlace específicos para detectar una biomolécula, por ejemplo, una proteína u otro antígeno asociado con la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se pueden utilizar uno o más anticuerpos específicos para sondear una muestra. Son posibles diferentes formatos, por ejemplo, ELISAs, ensayos basados en fluorescencia, Western blots, y arreglos de proteínas. Los métodos

para producir arreglos de polipéptidos se describen en la técnica, por ejemplo, en De Wildt y colaboradores, (2000). *Nature Biotech.* 18, 989-994; Lucking y colaboradores, (1999). *Anal. Biochem.* 270, 103-111; Ge, H. (2000). *Nucleic Acids Res.* 28, e3, I-VII; MacBeath, G., y Schreiber, S.L. (2000). *Science* 289, 1760 a 1763; y Publicación Internacional Número WO 99/51773A1.

En un ensayo, se utiliza un modelo animal no humano de enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, un modelo de ratón), por ejemplo, para evaluar un polipéptido o un régimen terapéutico. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,509,515 describe un modelo animal que es naturalmente adecuado para utilizarse las pruebas de aprendizaje y memoria. El animal expresa una secuencia de proteína precursora de amiloide (APP) en un nivel en los tejidos del cerebro, de tal manera que el animal desarrolla un trastorno necrológico progresivo dentro de un corto período de tiempo a partir del nacimiento, en términos generales dentro de un año a partir del nacimiento, de preferencia dentro de 2 a 6 meses a partir del nacimiento. La secuencia de la proteína precursora de amiloide se introduce en el animal, o en un ancestro del animal, en una etapa embrionaria, de preferencia en la etapa de una célula, o del oocito fertilizado, y, en términos generales, no después de aproximadamente la etapa de 8 células. Entonces se desarrolla el cigoto o embrión hasta el término en un pseudo-embarazo como hembra nutridora. Los genes de la proteína precursora de amiloide se introducen en un embrión animal, para incorporarse cromosómicamente en un estado, lo cual da

como resultado la expresión súper-endógena de la proteína precursora de amiloide y el desarrollo de una enfermedad necrológica progresiva en las áreas cortico-límbicas del cerebro, las áreas del cerebro que son prominentemente afectadas en los estados de enfermedad necrológica progresiva, tal como enfermedad de Alzheimer. La gliosis y las manifestaciones clínicas en los animales transgénicos afectados, modelan la enfermedad necrológica. Los aspectos progresivos de la enfermedad neurológica se caracterizan por un comportamiento exploratorio y/o locomotor disminuido, y por una absorción/utilización de desoxiglucosa disminuida, y gliosis híper-trófica en las regiones cortico-límbicas del cerebro. Además, los cambios que se ven son similares a aquéllos que se ven en algunos animales en envejecimiento. También se describen otros modelos animales en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,387,742; 5,877,399; 6,358,752; y 6, 187,992.

Enfermedad de Parkinson

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson incluye neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra* que da como resultado la degeneración del sistema de dopamina nigroestriatal que regula la función motora. Esta patología, a su vez, conduce a disfunciones motoras (véase, por ejemplo, Lotharius y colaboradores, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3: 932-42 (2002)). Los síntomas motores de ejemplo incluyen: aquinesia, postura encorvada, dificultad

de marcha, inestabilidad postural, catalepsia, rigidez muscular y temblor. Los síntomas no motores de ejemplo incluyen: depresión, falta de motivación, pasividad, demencia, y disfunción gastrointestinal (véase, por ejemplo, Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 991: 1-14 (2003) y Pfeiffer, *Lancet Neurol.*, 2: 107-16 (2003)). La enfermedad de Parkinson se ha observado en del 0.5 al 1 por ciento de las personas de 65 a 69 años de edad, y del 1 al 3 por ciento entre las personas mayores de 80 años de edad. (Véase, por ejemplo, Nussbaum y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 348: 1356-64 (2003)). Los marcadores moleculares de la enfermedad de Parkinson incluyen reducción en la descarboxilasa de aminoácido L aromático (AADC) (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20020172664); y pérdida del contenido de dopamina en las neuronas nigroestriatales (véase, por ejemplo, Fahn, Ann. *N.Y. Acad. Sci.*, 991: 1-14 (2003) y Lotharius y colaboradores, Nat. Rev. Neurosci., 3: 932-42 (2002)). En algunos casos familiares, la enfermedad de Parkinson está ligada a las mutaciones en los genes individuales que codifican las proteínas de alfa-sinucleína y parkina (una ligasa de ubiquitina E3). (Por ejemplo, Riess y colaboradores, J. Neurol. 250 Suplemento 1: I3 10 (2003) y Nussbaum y colaboradores, N. Engl. J. Med., 348: 1356-64 (2003)). Una mutación en mal sentido en un gen de hidrolasa de ubiquitina C-terminal específica de las neuronas también está asociado con la enfermedad de Parkinson. (Por ejemplo, Nussbaum y colaboradores, N. Engl. J. Med., 348: 1356-64 (2003)).

Enfermedad de Huntington

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se pueden utilizar para tratar la enfermedad de Huntington. Los métodos para evaluar la eficacia y/o para determinar la dosis efectiva de un polipéptido de fusión Klotho sobre la enfermedad de Huntington incluyen ensayos basados en el organismo, por ejemplo, utilizando un mamífero (por ejemplo, un ratón, rata, primate, o algún otro no humano), u otro animal (por ejemplo, pulpo, pez cebra, o un invertebrado, tal como una mosca o un nemátodo). Están disponibles un número sistemas de modelos animales para la enfermedad de Huntington. Véase, por ejemplo, Brouillet, *Functional Neurology* 15(4): 239-251 (2000); Ona y colaboradores, *Nature* 399: 263-267 (1999), Bates y colaboradores, *Hum Mol Genet.* 6(10): 1633-7 (1997); Hansson y colaboradores, *J. of Neurochemistry* 78: 694-703; y Rubinsztein, D. C., *Trends in Genetics*, Volumen 1S, Número 4, páginas 202-209 (una revisión sobre diferentes modelos animales y no humanos de enfermedad de Huntington).

Un ejemplo de estos modelos animales es la raza transgénica de ratón de la línea R6/2 (Mangiarini y colaboradores, Cell 87: 493-506 (1996)). Los ratones R6/2 son ratones transgénicos de enfermedad de Huntington, los cuales sobre-expresan el exón 1 del gen humano de enfermedad de Huntington (bajo el control del promotor endógeno). El exón 1 del gen humano de enfermedad de Huntington R6/2 tiene una longitud expandida de repetición de CAG/poliglutamina (150

repeticiones de CAG en promedio). Estos ratones desarrollan una enfermedad neurológica progresiva y finalmente fatal, con muchas características de la enfermedad de Huntington humana. En los ratones R6/2 se observan agregados anormales, constituidos en parte por la parte N-terminal de Huntingtina (codificada por el exón 1 de la enfermedad de Huntington), ambos con 45 en el citoplasma y en los núcleos de las células (Davies y colaboradores, *Cell* 90: 537-548 (1997)). Por ejemplo, la proteína de Huntingtina humana en el animal transgénico es codificada por un gen que incluye cuando menos 55 repeticiones de CAG, y de una manera muy preferible, aproximadamente 150 repeticiones de CAG. Estos animales transgénicos pueden desarrollar un fenotipo del tipo de la enfermedad de Huntington.

Estos ratones transgénicos se caracterizan por una reducción en la ganancia de peso, un lapso de vida reducido, y un deterioro motor caracterizado por marcha anormal, temblor en reposo, torcimiento de las extremidades traseras, e hiperactividad de las 8 a las 10 semanas después del nacimiento (por ejemplo, la raza R6/2; véase Mangiarini y colaboradores, *Cell* 87: 493-506 (1996)). El fenotipo empeora progresivamente hacia la hipoquinesia. Los cerebros de estos ratones transgénicos también demuestran anormalidades neuroquímicas e histológicas, tales como cambios en los receptores de neurotransmisores (glutamato, dopaminérgico), concentración reducida del aspartato de N-acetilo (un marcador de la integridad neuronal), y una reducción del estriato y del tamaño del cerebro. De conformidad

con lo anterior, la evaluación puede incluir la evaluación de los parámetros relacionados con los niveles de los neurotransmisores, con los niveles de los receptores de los neurotransmisores, con el tamaño del cerebro, y con el tamaño del estriato. En adición, hay agregados anormales que contienen la parte transgénica de la proteína Huntingtina humana de longitud completa presentes en el tejido cerebral de estos animales (por ejemplo, la raza de ratón transgénico R6/2). Véase, por ejemplo, Mangiarini y colaboradores, *Cell* 87: 493-506 (1996), Davies y colaboradores, *Cell* 90: 537-548 (1997), Brouillet, Functional Neurology 15(4): 239-251 (2000), y Cha y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA 95: 6480-6485 (1998).

Para probar el efecto del polipéptido de prueba o del polipéptido conocido descrito en la aplicación en un modelo animal, se administran diferentes concentraciones del polipéptido de prueba al animal transgénico, por ejemplo, mediante la inyección del polipéptido de prueba en la circulación del animal. Se puede evaluar un síntoma de tipo de la enfermedad de Huntington en el animal. El progreso de los síntomas de tipo de la enfermedad de Huntington, por ejemplo, como se describe anteriormente para el modelo de ratón, se monitorea entonces para determinar si el tratamiento con el polipéptido de prueba da como resultado o no la reducción o la demora de los síntomas. En otro ensayo, se monitorea la desagregación de los agregados de proteína Huntingtina en estos animales. Entonces se puede sacrificar al animal, y se obtienen rebanadas de cerebro. Luego se analizan las rebanadas de cerebro para determinar la presencia de agregados que

contengan la proteína Huntingtina humana transgénica, una porción de la misma, o una proteína de fusión que comprenda la proteína Huntingtina humana, o una porción de la misma. Este análisis puede incluir, por ejemplo, teñir las rebanadas de tejido cerebral con anticuerpo anti-Huntingtina, y agregar un anticuerpo secundario conjugado con FITC, que reconoce al anticuerpo anti-enfermedad de Huntington (por ejemplo, el anticuerpo anti-Huntingtina es un anticuerpo de ratón anti-humano, y el anticuerpo secundario es específico para el anticuerpo humano), y visualizar los agregados de proteína mediante el microscopio fluorescente.

Hay una variedad de métodos disponibles para evaluar y/o monitorear la enfermedad de Huntington. Se conocen una variedad de síntomas e indicaciones clínicas para la enfermedad. La enfermedad de Huntington provoca un trastorno del movimiento, dificultades psiquiátricas, y cambios cognitivos. El grado, la edad de establecimiento, y la manifestación de estos síntomas pueden variar. El trastorno del movimiento puede incluir movimientos rápidos y aleatorios de tipo de danza denominados como corea.

Las evaluaciones motoras de ejemplo incluyen: persecución ocular, inicio saccádico, velocidad saccádica, disartria, lengua sobresaliente, capacidad táctil de dedos, pronato/supinato, secuencia de palma manual, rigidez de los brazos, bradiquinesia, distonia máxima (tronco, y extremidades superiores e inferiores), corea máxima (por ejemplo, tronco, y extremidades superiores e inferiores), encorvamiento, caminar en fila, y retropulsión. Un tratamiento de

ejemplo puede provocar un cambio en el Puntaje Motor Total de 4 (TMS-4), una subescala de la UHDRS, por ejemplo, durante un período de un año.

Cáncer

Los métodos de la invención que disponen la administración del polipéptido de fusión Klotho a un individuo, se puede utilizar para tratar el cáncer. El cáncer incluye cualquier enfermedad que sea causada por, o que dé como resultado niveles inapropiadamente altos de división celular, niveles inapropiadamente bajos de apoptosis, o ambos. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada, y tumores sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, Infangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas,

carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto del nilo, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma). Los trastornos linfoproliferativos también se consideran como enfermedades proliferativas.

Todas las patentes, solicitudes de patente, y referencias publicadas citadas en la presente se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Aunque esta invención se ha mostrado en particular y se ha descrito con referencia a las modalidades de la misma, será entendido por los expertos en este campo que se pueden hacer diferentes cambios en la forma y en los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.

**5. Ejemplos**

**Ejemplo 1.** Expresión y purificación de los polipéptidos de fusión Klotho

*Expresión del polipéptido de fusión Klotho*

Los polipéptidos de la invención se hicieron mediante la

transfección transitoria de células HEK293T con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular de alfa-Klotho y la variante FGF23 (R179Q). Los medios acondicionados que contenían los polipéptidos expresados se generaron mediante la transfección transitoria de los plásmidos de expresión respectivos para Klotho, FGF23, y la proteína de fusión de Klotho-FGF23 (R179Q). Las transfecciones se llevaron a cabo en placas de 6 pozos utilizando Lipofectamina 2000 (Invitrogen, Cat # 11668-019). Cinco horas después de la transfección, la mezcla de transfección fue reemplazada con 3 mililitros de DMEM más suero bovino fetal al 1 por ciento. Los medios acondicionados se recolectaron 72 horas después de la adición de 3 mililitros de DMEM más suero bovino fetal al 1 por ciento. Las muestras de medio acondicionado a partir de diferentes células HEK293T transitoriamente transfectadas se separaron mediante electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (SDS-PAGE), y se analizaron mediante Western blot (Figura 3A) o se tiñeron con azul Coomassie (Figura 3B).

La electroforesis en SDS-poliacrilamida se llevó a cabo sobre diferentes muestras (pista 1, Control; pista 2, FGF23; pista 3, sKlotho; pistas 4 a 6, sKlotho-FGF23). El teñido con azul Coomassie reveló la expresión de una banda alta de >180 kDa (Figura 3B, indicado por la flecha de la derecha) que no estaba presente en las pistas 1 a 3, que contenían muestras que no se habían transfectado con el vector que codifica el polipéptido de fusión Klotho. La calidad del polipéptido de fusión Klotho secretado hacia el medio se evaluó mediante Western

blot (Figura 3A). Se utilizó una IgG2A monoclonal de rata anti-FGF23 (R&D Systems, Cat # MAB26291) como el anticuerpo primario para detectar los polipéptidos de fusión Klotho mediante Western blot. El Western blot confirmó que las bandas adicionales observadas en los geles teñidos con Coomassie fueron polipéptidos de fusión Klotho. El Western blot confirmó que los polipéptidos de fusión Klotho tenían el peso molecular esperado para el polipéptido de fusión Klotho. Este análisis muestra la expresión de la proteína de fusión Klotho-FGF23 (R179Q).

*Purificación del polipéptido de fusión Klotho*

Los polipéptidos de la invención se purificaron a partir del medio acondicionado a partir de un cultivo de células HEK293T transitoriamente transfectadas con un vector de expresión que codifica un polipéptido de fusión Klotho que tiene el dominio extracelular de alfa-Klotho y la variante FGF23 R179Q. Para generar el medio acondicionado, se transfectó un vector de expresión que codifica sKlotho-FGF23-6xHis (500 microgramos de ADN en 18 mililitros de OptiMEM 1 (GIBCO, Cat #11058) mezclado con 18 mililitros de 2 microgramos/mililitro de polietilenimina (PEI) en células HEK293 cultivadas en suspensión en el medio de expresión (464 mililitros de células HEK293T a $10^6$ células/mililitro en el medio de expresión Freestype 293 (GIBCO, Cat # 12338)). Después de la transfección, se permitió que el cultivo creciera (120 horas; 37°C en una incubadora con $CO_2$ al 5 por ciento; agitando a 125 revoluciones por minuto). Al final de la incubación, se cosechó el medio acondicionado mediante

centrifugación (1000 revoluciones por minuto durante cinco minutos). El medio acondicionado se aplicó entonces a una columna de níquel-agarosa. La fusión de sKlotho-FGF23-6xHis se enlazó estrechamente a la columna, y se eluyó con imidazol 50 mM. El material purificado resultante se dializó entonces en suero regulado con fosfato para remover el imidazol. Se separó una muestra de la fusión sKlotho-FGF23-6xHis purificada mediante SDS-PAGE (pista 1, fusión de sKlotho-FGF23-6xHis purificada; pista 2, marcador de peso molecular), y se analizó mediante teñido con azul Coomassie (Figura 3C). El gel de SDS-PAGE teñido confirmó que la fusión de sKlotho-FGF23-6xHis purificada tenía el peso molecular esperado. La incapacidad para detectar las bandas correspondientes a proteínas diferentes de la fusión de sKlotho-FGF23-6xHis de longitud completa en la pista cargada con el material purificado, también mostró que se purificó la fusión de sKlotho-FGF23-6xHis.

**Ejemplo 2.** Ensayo *in vitro* que evalúa la actividad del polipéptido de fusión Klotho.

*Egr-1-luciferasa*

Se probó la actividad biológica del polipéptido de fusión alfa-Klotho expresado, en ensayos de reportero de Egr-1-luciferasa. El enlace del polipéptido de fusión Klotho al receptor de FGF23 dio como resultado la activación corriente abajo de Egr-1, y la expresión de un reportero de luciferasa regulado por el promotor de Egr-1. El gen reportero de Egr-1-luciferasa se construyó basándose en aquél

reportado por Urakawa y colaboradores (Nature, 2006, Volumen 444, 770-774). Las células HEK293T sembradas en una placa de poli-D-lisina de 48 pozos, se transfectaron con el gen reportero de Egr-1-luciferasa junto con un gen reportero de normalización de transfección (luciferasa de Renilla). Cinco horas después de la transfección del gen reportero de Egr-1-luciferasa, la mezcla de transfección fue reemplazada con 3 mililitros de DMEM más suero bovino fetal al 1 por ciento. Se recolectaron los medios acondicionaos 72 horas después de la adición de 3 mililitros de DMEM más suero bovino fetal al 1 por ciento. Cinco horas más tarde, la mezcla de transfección fue reemplazada con una muestra para probar su actividad. En los experimentos iniciales, se probó el medio acondicionado al 50 por ciento (solo o conteniendo Klotho, FGF23, Klotho y FGF23, y la proteína de fusión de Klotho-FGF23 (R179Q)), y DMEM al 50 por ciento con suero bovino fetal al 1 por ciento en la presencia o en ausencia de 20 microgramos/mililitro de heparina (Sigma, Cat # H8537; disuelta en DMEM como un suministro de 2 miligramos/mililitro) en los ensayos de reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 4). Otros experimentos utilizaron cantidades definidas de los polipéptidos purificados (Figuras 5A y 5B). Las células se lisaron 20 horas más tarde en regulador de lisis pasivo (Promega, Cat # E194A), y se determinaron las actividades de luciferasa utilizando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo (Promega, Cat # E2940).

En los experimentos iniciales, se demostró la actividad del polipéptido de fusión Klotho en un medio acondicionado no

fraccionado. Utilizando el gen reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 4), estos experimentos cuantificaron las veces de cambio en la expresión del reportero de luciferasa. El medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y el dominio extracelular de una proteína Klotho activó la Egr-1-luciferasa, pero el medio acondicionado que contenía solamente FGF23 o el medio acondicionado que contenía solamente el dominio extracelular de Klotho, no activó la Egr-1-luciferasa. El medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó al gen reportero de Egr-1-luciferasa en contraste con el medio acondicionado que contenía cualquiera de FGF23 o Klotho solos. En estos experimentos, el medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) activó al gen reportero de Egr-1-luciferasa significativamente mejor que el medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y Klotho. En la presencia de heparina, mejoraron de una manera significativa las inducciones mediante el medio acondicionado que contenía la proteína de fusión sKlotho-FGF23 (R179Q) y el medio acondicionado que contenía una combinación de FGF23 y Klotho. La Tabla 1 enlista la expresión relativa de diferentes polipéptidos de fusión de FGF-Klotho en el medio acondicionado, y la actividad relativa del medio acondicionado y la actividad relativa del medio acondicionado no fraccionado correspondiente a los diferentes polipéptidos de fusión de FGF-Klotho en los ensayos de reportero de Egr-1-luciferasa.

**Tabla 1**

Expresión y actividades de las variantes de fusión de sKlotho-FGF23

| | Construcciones de fusión de sKlotho-FGF23 | Expresión | Actividad en el gen reportero de Egr-1-luc |
|---|---|---|---|
| 1 | sKlotho-FGF23 | buena | sí |
| 2 | IgG sp-sKlotho-FGF23 | buena | sí |
| 3 | sKL-D1-FGF23 | buena | no |
| 4 | sKL-D2-FGF23 | no | n.a. |
| 5 | s(KL-D1)2-FGF23 | buena | no |
| 6 | sKL-D1/D2-FGF23 | no | n.a. |
| 7 | ssKlotho(ΔN-26)-FGF23 | pobre | no* |
| 8 | sKLD1-D2(Δ692-965)-FGF23 | pobre | no* |
| 9 | sKL-D1-D2(Δ507-798)-FGF23 | pobre | no* |
| 10 | FGF23-sKlotho | pobre | no* |

* La falta de actividad puede ser el resultado de la baja expresión.

También se llevaron a cabo ensayos de reportero de Egr-1-luciferasa utilizando cantidades definidas de proteínas purificadas a partir del medio acondicionado, utilizando el procedimiento de

purificación como se describe en el Ejemplo 1. De una manera consistente con los resultados anteriores utilizando el medio acondicionado no fraccionado que contenía los polipéptidos expresados, el tratamiento con una combinación de FGF23 y sKlotho purificados, dio como resultado la actividad del reportero de luciferasa, pero el tratamiento con el FGF23 purificado solo no lo hizo (Figura 5A). La actividad del reportero de luciferasa a partir de la combinación de FGF23 y sKlotho purificados fue adicionalmente dependiente de la dosis de sKlotho purificado, y se podría mejorar el efecto mediante la presencia de heparina (20 microgramos/mililitro). Se podría detectar un efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de luciferasa en concentraciones tan bajas como de aproximadamente 1.21 nM (cambio de 1.2 veces) y cuando menos hasta aproximadamente 19.3 nM (cambio de 2.4 veces) en los ensayos de reportero de Egr-1-luciferasa (Figura 5B). La actividad del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de luciferasa mejoró de una manera significativa en la presencia de heparina (20 microgramos/mililitro). En la presencia de heparina, se pudo detectar el efecto del polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23-6xHis sobre la actividad de luciferasa en una concentración tan baja como de aproximadamente 0.6 nM (2.0 veces de cambio). El resultado mostró que la fusión de sKlotho-FGF23-6xHis purificada indujo, de una manera dependiente de la dosis, al gen reportero de EGR-1-luc y el tratamiento con sKlotho-FGF23-6xHis.

**Ejemplo 3.** Ensayo *in vitro* que evalúa el efecto del polipéptido

de fusión Klotho sobre células musculares.

Se probó el efecto biológico del polipéptido de fusión Klotho expresado, sobre mioblastos C2C12. El tratamiento de mioblastos C2C12 con IGF-1, FGF2, o sKlotho-FGF23 dio como resultado el crecimiento de miotubos y la fosforilación de las proteínas de señalización. Se sembraron los mioblastos C2C12 a una densidad de 40,000 células/pozo en placas de 6 pozos recubiertas con poli-D-lisina y fibronectina, en el medio de crecimiento (3 partes de DMEM y 1 parte de F12), suero bovino fetal al 10 por ciento, Glut al 1 por ciento; P/S al 1 por ciento; ácido linólico al 1 por ciento; ITS al 0.1 por ciento: [insulina (10 miligramos/mililitro), transferrina (5.5 miligramos/mililitro), y selenio (5 nanogramos/mililitro)]. Después de que los mioblastos alcanzaron la confluencia (3 días), se cambió el medio hasta el medio de diferenciación (DMED con suero de caballo al 2 por ciento; Glut al 1 por ciento; P/S al 1 por ciento).

Para los experimentos de diámetro de miotubos, tres días después de que se cambió el medio confluente hasta el medio de diferenciación, las células se trataron con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 nanogramos/mililitro), o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o en la presencia de dexametasona (100 µM) durante 24 horas en el medio de diferenciación. Al final del tratamiento, las células se fijaron con glutaraldehído (al 5 por ciento en suero regulado con fosfato), y se recolectaron múltiples imágenes fluorescentes. El diámetro de los miotubos se midió utilizando el programa Pipeline Pilot para determinar la hipertrofia o la atrofia.

Para los experimentos de fosforilación de la proteína de señalización, tres días después de que el medio confluente se cambió hasta el medio de diferenciación, las células se agotaron durante cuatro horas con DMEM sin suero bovino fetal, y luego se trataron con IGF-1 (10 nM), FGF2 (20 nanogramos/mililitro) o sKlotho-FGF23 (20 nM) en ausencia o en la presencia de Rapamicina (40 nM) durante 30 minutos. Las células se lisaron en regulador RIPA en la presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa. Se llevó a cabo el análisis Western blot, y se sondearon las membranas con diferentes anticuerpos, como se indica en la Figura, y se revelaron en películas de rayos-X, las cuales se escanearon.

Los resultados de este estudio demostraron que sKlotho-FGF23 daba como resultado un aumento en el diámetro de los miotubos, comparándose con el control y con la hipertrofia de miotubos C2C12 inducida, de una manera similar a los resultados para IGF-1 y FGF2 (Figura 5A). En adición, el tratamiento con sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 pudo revertir parcialmente la atrofia de los miotubos inducida por dexametasona, basándose en las mediciones del diámetro de los miotubos. No se observó diferencia alguna entre sKlotho-FGF23 y FGF2 sobre la morfología de los miotubos (medida por el espesor de los miotubos) en ausencia o en la presencia de dexametasona. Los efectos tróficos de sKlotho-FGF23, IGF-1, y FGF2 fueron estadísticamente significativos.

De una manera consistente con los efectos sobre los miotubos C2C12, la señalización de la proteína de fusión de sKlotho-FGF23

condujo a la fosforilación de p70S6K y ERK, pero no de AKT o Foxo, en los miotubos C2C12 (Figura 5B). El efecto de sKlotho-FGF23 sobre la señalización fue similar a aquél de FGF2, pero fue distinto de aquél de IGF-1. Se observó que la extensión de la fosforilación de ERK mediante sKlotho-FGF23 fue menor que aquélla de IGF-1 o FGF2. La fosforilación de p70S6K mediante sKlotho-FGF23 fue sensible a la rapamicina. En los experimentos que involucraron células C2C12, no se requirió la heparina para activar la señalización. Estos resultados muestran que un polipéptido de fusión de sKlotho-FGF23 activó la señalización en los miotubos C2C12.

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de fusión, el cual comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos.

2. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de (a) se enlaza operativamente al término N del polipéptido de (b).

3. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, en donde el polipéptido de (b) se enlaza operativamente al término N del polipéptido de (a).

4. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el polipéptido de (a) y el polipéptido de (b) se conectan mediante un enlazador de polipéptido.

5. El polipéptido de fusión de la reivindicación 4, en donde el enlazador de polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.

6. El polipéptido de fusión de la reivindicación 4, en donde el enlazador de polipéptido comprende cuando menos 1 y hasta aproximadamente 30 repeticiones de una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las: SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ

ID NO: 17, y SEQ ID NO: 18.

7. El polipéptido de fusión de la reivindicación 4, en donde el polipéptido de (a) se conecta mediante un enlace peptídico al término N del enlazador de polipéptido mencionado, y el polipéptido de (b) se conecta mediante un enlace peptídico al término C de este enlazador de polipéptido.

8. El polipéptido de fusión de la reivindicación 4, en donde el polipéptido de (a) se conecta mediante un enlace peptídico al término C del enlazador de polipéptido mencionado, y el polipéptido de (b) se conecta mediante un enlace peptídico al término N del enlazador de polipéptido mencionado.

9. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sub-dominio extracelular de la proteína Klotho es un dominio KL-D1 o un dominio KL-D2.

10. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el polipéptido de (a) comprende cuando menos dos sub-dominios extracelulares de la proteína Klotho.

11. El polipéptido de fusión de la reivindicación 10, en donde los dos sub-dominios extracelulares de la proteína Klotho son dos dominios KL-D1 en repeticiones en fila.

12. El polipéptido de fusión de la reivindicación 10, en donde los dos sub-dominios extracelulares de la proteína Klotho son dos dominios KL-D2 en repeticiones en fila.

13. El polipéptido de fusión de la reivindicación 10, en donde los dos sub-dominios extracelulares de la proteína Klotho son un dominio KL-

D1 y un dominio KL-D2.

14. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el polipéptido de (a) es el dominio extracelular de la proteína Klotho.

15. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, el cual además comprende un péptido de señal.

16. El polipéptido de fusión de la reivindicación 15, en donde el péptido de señal es el péptido de señal Klotho.

17. El polipéptido de fusión de la reivindicación 15, en donde el péptido de señal es el péptido de señal IgG.

18. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se enlaza específicamente a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

19. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la proteína Klotho es alfa-Klotho.

20. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la proteína Klotho es beta-Klotho.

21. El polipéptido de fusión de la reivindicación 19, en donde el factor de crecimiento de fibroblastos es el factor de crecimiento de fibroblastos-23.

22. El polipéptido de fusión de la reivindicación 19, en donde el factor de crecimiento de fibroblastos es una variante del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (R179Q).

23. El polipéptido de fusión de la reivindicación 20, en donde el factor de crecimiento de fibroblastos es el factor de crecimiento de

fibroblastos-19.

24. El polipéptido de fusión de la reivindicación 20, en donde el factor de crecimiento de fibroblastos es el factor de crecimiento de fibroblastos-21.

25. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.

26. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20.

27. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.

28. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41.

29. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.

30. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20.

31. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.

32. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41.

33. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende

una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos estipulada en la SEQ ID NO: 5.

34. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos estipulada en la SEQ ID NO: 6.

35. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos estipulada en la SEQ ID NO: 7.

36. El polipéptido de fusión de la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos que es el 95 por ciento o más idéntica a la secuencia de aminoácidos estipulada en la SEQ ID NO: 35.

37. Una composición farmacéutica, la cual comprende el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

39. Una célula huésped que contiene el ácido nucleico de la reivindicación 38.

40. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 38.

41. Un método para el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con la edad en un individuo, el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando

menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos.

42. El método de la reivindicación 41, en donde la condición relacionada con la edad se selecciona a partir del grupo que consiste en sarcopenia, atrofia de la piel, pérdida de masa muscular, atrofia del cerebro, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis, osteoartritis, incompetencia inmunológica, alta presión sanguínea, demencia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer de próstata, embolia, expectativa de vida disminuida, pérdida de memoria, arrugas, función renal deteriorada, y pérdida de audición relacionada con la edad.

43. El método de la reivindicación 41, en donde la proteína Klotho es la proteína alfa-Klotho.

44. El método de la reivindicación 42, en donde la condición relacionada con la edad es pérdida de masa muscular, la proteína Klotho es la proteína alfa-Klotho, y el factor de crecimiento de fibroblastos es el factor de crecimiento de fibroblastos-23.

45. Un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico en un individuo, el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el trastorno metabólico se selecciona a partir del grupo que consiste en diabetes tipo II, Síndrome Metabólico, hiperglicemia, y obesidad.

47. El método de la reivindicación 45, en donde el polipéptido de fusión comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína beta-Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos-21.

48. Un método para el tratamiento o la prevención de hiperfosfatomia o calcinosis en un individuo, el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos.

49. El método de la reivindicación 48, en donde el polipéptido de fusión comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína alfa-Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos-23.

50. Un método para el tratamiento o la prevención de enfermedad renal crónica o insuficiencia renal crónica en un individuo, el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de

crecimiento de fibroblastos.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la proteína Klotho es la proteína alfa-Klotho.

52. Un método para el tratamiento o la prevención de cáncer en un individuo, el cual comprende administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende un polipéptido de fusión que comprende: (a) un polipéptido que comprende cuando menos un sub-dominio extracelular de una proteína Klotho; y (b) un polipéptido que comprende un factor de crecimiento de fibroblastos.

53. El método de la reivindicación 52, en donde el cáncer es cáncer de mama.

54. El método de la reivindicación 52, en donde la proteína Klotho es una proteína alfa-Klotho.

55. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la proteína Klotho es una proteína Klotho humana.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, la cual además comprende heparina.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 54, el cual además comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de heparina.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 54, en donde el individuo mencionado es un ser humano.

59. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para utilizarse en medicina.

60. El polipéptido de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular.

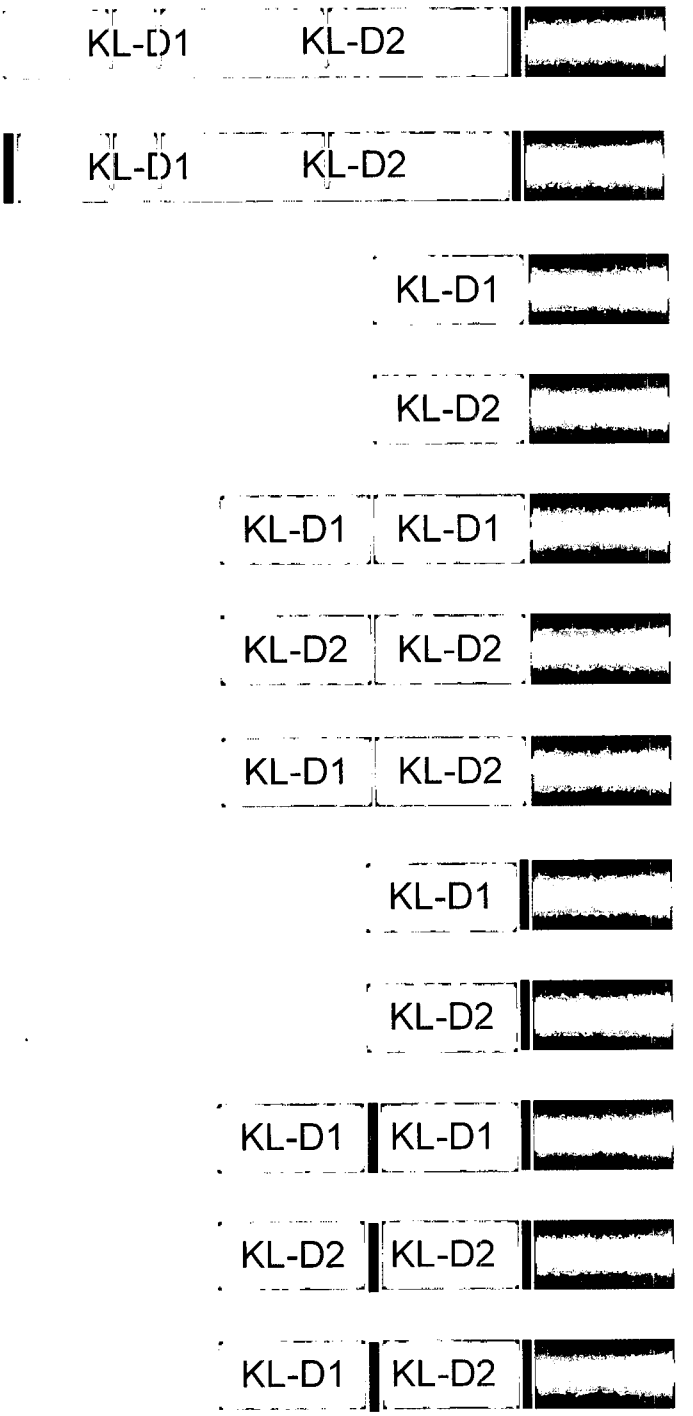
61. Un método para el tratamiento o la prevención de atrofia muscular, el cual comprende (el cual consiste esencialmente en, o consiste en) administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende una proteína Klotho soluble de las SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 44, o SEQ ID NO: 45.

62. Un método para el tratamiento o la prevención de atrofia muscular, el cual comprende (el cual consiste esencialmente en, o consiste en) administrar a un individuo que lo necesite, una dosis terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende: (1) una proteína Klotho soluble de las SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 44, o SEQ ID NO: 45, y (2) un enlazador.

## RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos, kits, y composiciones para prevenir o tratar condiciones relacionadas con la edad o trastornos metabólicos. Los polipéptidos de fusión Klotho de la invención incluyen cuando menos una proteína Klotho o un fragmento activo de la misma. Las proteínas de fusión Klotho son útiles en el tratamiento y en la prevención de una variedad de condiciones relacionadas con la edad y trastornos metabólicos.

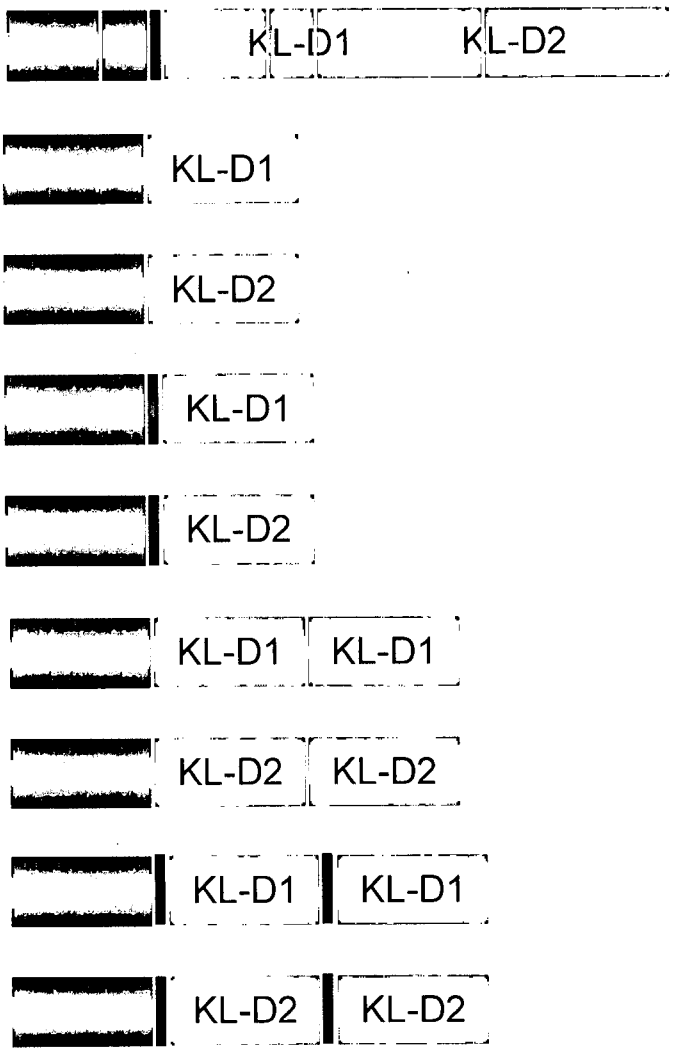
# FIG. 1




: Klotho (dominio extracelular) o fragmento activo de Klotho;

: FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21; : enlazador; : péptido de señal de IgG.

# FIG. 1 (continuación)




: Klotho (dominio extracelular) o fragmento activo de Klotho;

: FGF23 (R179Q), FGF23, FGF 19, FGF21;

: enlazador;

: péptido de señal de IgG.

# FIG. 2

**Secuencia de ácido nucleico de Klotho humano (NM_004795) (SEQ ID NO: 1)**

Región codificante de proteína: 9-3047

```
   1 cgcgcagcat gcccgccagc gccccgccgc gccgcccgcg gccgccgccg ccgtcgctgt
  61 cgctgctgct ggtgctgctg ggcctgggcg gccgccgcct gcgtgcggag ccgggcgacg
 121 gcgcgcagac ctgggcccgt ttctcgcggc ctcctgcccc cgaggccgcg ggcctcttcc
 181 agggcacctt ccccgacggc ttcctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg
 241 gcggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctggga tacgttcacc caccaccccc
 301 tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tcgccgctgc
 361 agcccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg
 421 cgctgcgcga gctcggggtc actcactacc gctttctcca ctcgtgggcg cgagtgctcc
 481 ccaatggcag cgcgggcgtc cccaaccgcg aggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg
 541 agcggctgcg ggagctgggc gtgcagcccg tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc
 601 agcgcctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaaccgcgc cctggccgac cacttcaggg
 661 actacgcgga gctctgcttc cgccacttcg gcggtcaggt caagtactgg atcaccatcg
 721 acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc cccggcatcc
 781 ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag
 841 tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc
 901 taagctctca ctggatcaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa
 961 aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaacccgt atttattgat ggtgactatc
1021 ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa
1081 agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggacccacc ttgagttttc
1141 aacttttgga ccctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc
1201 tttcctggat tgaccttgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt
1261 ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagttca
1321 tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tataccgcat
1381 ggtccctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct
1441 atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc
1501 aaaagctgat agagaaaaat ggcttccctc ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga
1561 catttccctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccactc
1621 tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta
1681 ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca
1741 tccagcccca gatcgcttta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctccctgg
1801 actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt
1861 actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccccagtg gtggccctgt
1921 ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg
1981 agaacccctа cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg
2041 gccatcacgt caagctttgg ataacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca
2101 gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt
2161 ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg
2221 cctgcccttt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg
2281 gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc
2341 tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttcactga agatgaaaaa aagctaatcc
2401 agggtacctt tgacttttтg gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa
2461 aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt
2521 ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgccctgggg gttgcgcaaa gtgctgaact
2581 ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg
2641 ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag
2701 ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta
2761 acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca
2821 aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa
2881 ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca
```

```
2941 cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctattttt tgcttctatt atttctctct
3001 cccttatatt ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt
3061 tctattcatt cattttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc
3121 taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt
3181 atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg
3241 cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac
3301 acactaacaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttgtg cagaaatttg
3361 aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg ttttttctgga
3421 agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc
3481 cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg
3541 gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc
3601 ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat
3661 tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaaccctgt gtccctgagg
3721 gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaactttt gataagtatc
3781 tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg
3841 tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat
3901 gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga
3961 catgaccttt ccctagagaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgacact
4021 actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa
4081 taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc
4141 tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac
4201 tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat
4261 gccccttaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct
4321 gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg
4381 ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta taataatata ctgtactata taatatatca
4441 tctttagagg tatgatttct tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg
4501 gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt
4561 ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa
4621 aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg
4681 tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg
4741 aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt
4801 ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttcttattaa
4861 tgttgatgaa tgttgtttaa aaataatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact
4921 gtaaagagaa gtaattttgc tccttgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca
4981 acttttgcc ttctttcata atc
```

## Secuencia de aminoácidos de Klotho (NP_004786) (SEQ ID NO: 2)

```
  1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA PEAAGLFQGT
 61 FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA
121 TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL
181 RELGVQPVVT LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
241 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP DFTESEKKFI
361 KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS
421 GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD
481 FLSQDKMLLP KSSALFYQKL IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ
541 FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
661 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA WHVYNEKFRH
721 AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ
781 RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN
841 SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS NGFPGPETLE
961 RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLLAFIAFLF FASIISLSLI FYYSKKGRRS YK
```

## Secuencia de ácido nucleico de beta-Klotho (NM_175737) (SEQ ID NO: 3)

Región codificante de proteína: 98-3232

```
   1 atcctcagtc tcccagttca agctaatcat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac
  61 tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg
 121 atctccaggg aatgaatgga ttttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa
 181 tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg
 241 agctgttact ggattctctg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac
 301 tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaact ttttctgggg
 361 tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc
 421 tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag
 481 tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt
 541 ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa
 601 cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct tctggacgct ctagtgctta gaaacattga
 661 acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg
 721 gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat
 781 gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca
 841 tgggtatggg acaggtatgc atgcccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac
 901 tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg cataactaca acacacattt
 961 ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttggga tctcattgga tcgagccaaa
1021 ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg
1081 atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt
1141 gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga
1201 tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaat
1261 gggacaaaat gtttcactta atttaagaga agcgctgaac tggattaaac tggaatacaa
1321 caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga
1381 agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag
1441 gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctggtct ctcctggatg gctttgaatg
1501 gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa
1561 agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt
1621 ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt ccctgtgact tctcctgggg
1681 tgtcactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc
1741 tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag
1801 gctgaaaaca cgacccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat
1861 gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtccttcc
1921 cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag
1981 tgaggggctg aagcttggca tctccgcgat ggtcaccctg tattatccga cccacgccca
2041 cctaggcctc cccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga
2101 ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg
2161 gatcaccatc aacgagccta accggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac
2221 ctacggggcg gcgcacaacc tgctggtggc ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg
2281 gcagttcagg ccctcacagc gcgggccgt gtcgctgtcg ctgcacgcgg actgggcgga
2341 acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcggcc gagcgcttcc tgcagttcga
2401 gatcgcctgg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac taccccgcgg ccatgaggga
2461 atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcaccga
2521 ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac
2581 taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca
2641 gtttctgcag gacatcaccc gcctgagctc ccccacgcgc ctggctgtga ttccctgggg
2701 ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac
2761 cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccggaagt actacctagg
2821 gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta
2881 ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttggattct tcacatctga
2941 ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagtg atcagcagca ggggcttccc
3001 ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg
3061 cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccaccct
3121 ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc
```

```
3181 aaaaaactta caacacatac cattaaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct
3241 gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc
```

## Secuencia de aminoácidos de beta-Klotho (NP_783864) (SEQ ID NO: 4)

```
   1 mkpgcaagsp gnewiffstd eittryrntm sngglqrsvi lsalillrav tgfsgdgrai
  61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgq fpcdfswgvt esvlkpesva
 541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrlk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
 661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
 901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
 961 vissrgfpfe nsssrcsqtq entectvclf lvqkkplifl gccffstlvl llsiaifqrq
1021 krrkfwkakn lqhiplkkgk rvvs
```

## Secuencia de aminoácidos del dominio 1 de Klotho humano (KL-D1) (SEQ ID NO: 5)

```
  58                                                              qgt
  61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfs iswarvlpng sagvpnregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
 241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
 301 hwinprrmtd hsikecqksl dfvlgwfakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
 361 kgtadffalc fgptlsfqll dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnhpqi fivengwfvs
 421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrglfyvd
 481 flsqdkmllp kssalfyqkl ieknqf
```

## Secuencia de aminoácidos del dominio 2 de Klotho humano (KL-D2) (SEQ ID NO: 6)

```
 517                                          gtfp cdfawgvvdn yiqvdttlsq
 541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
 601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrvn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
 661 ytalafaeya rlcfqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
 721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pvvmrdwlnq
 781 rnnfllpyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
 841 spsqvavvpw glrkvlnwlk fkygdlpmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
 901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngf
```

## Secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de Klotho (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 7)

```
  28                                        epgdgaq twarfsrppa peaaglfqgt
```

```
  61 fpdgflwavg saayqteggw qqhgkgasiw dtfthhplap pgdsrnaslp lgapsplqpa
 121 tgdvasdsyn nvfrdtealr elgvthyrfs iswarvlpng sagvpnregl ryyrrllerl
 181 relgvqpvvt lyhwdlpqrl qdayggwanr aladhfrdya elcfrhfggq vkywitidnp
 241 yvvawhgyat grlapgirgs prlgylvahn lllahakvwh lyntsfrptq ggqvsialss
 301 hwinprrmtd hsikecqksl dfvlgwfakp vfidgdypes mknnlssilp dftesekkfi
 361 kgtadffalc fgptlsfqll dphmkfrqle spnlrqllsw idlefnhpqi fivengwfvs
 421 gttkrddaky myylkkfime tlkaikldgv dvigytawsl mdgfewhrgy sirrglfyvd
 481 flsqdkmllp kssalfyqkl iekngfpplp enqplegtfp cdfawgvvdn yiqvdttlsq
 541 ftdlnvylwd vhhskrlikv dgvvtkkrks ycvdfaaiqp qiallqemhv thfrfsldwa
 601 lilplgnqsq vnhtilqyyr cmaselvrvn itpvvalwqp mapnqglprl larqgawenp
 661 ytalafaeya rlcfqelghh vklwitmnep ytrnmtysag hnllkahala whvynekfrh
 721 aqngkisial qadwiepacp fsqkdkevae rvlefdigwl aepifgsgdy pwvmrdwlnq
 781 rnnfllpyft edekkliqgt fdflalshyt tilvdseked pikyndylev qemtditwln
 841 spsqvavvpw glrkvlnwlk fkygdlpmyi isngiddglh aeddqlrvyy mqnyinealk
 901 ahildginlc gyfaysfndr taprfglyry aadqfepkas mkhyrkiids ngfpgpetle
 961 rfcpeeftvc tecsffhtrk sl
```

**Secuencia de aminoácidos del péptido de señal Klotho (SEQ ID NO: 8)**

```
  1 mpasapprrp rppppslsll lvllglggrr lra
```

**Secuencia de aminoácidos del péptido de señal de IgG (SEQ ID NO: 9)**

```
  1 msvltqvlal lllwltgtrc rrlra
```

**Secuencia de ácido nucleico del enlazador de polipéptido $(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO: 10)**

```
  1 ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca
```

**Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido $(Gly_4\ Ser)_3$ (SEQ ID NO: 11)**

```
  1 GGGGSGGGGS GGGGS
```

**Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido $(Gly_4\ Ser)$ (SEQ ID NO: 12)**

```
  1 GGGGS
```

**Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly) (SEQ ID NO: 13)**

```
  1 G
```

**Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly Gly) (SEQ ID NO: 14)**

```
  1 GG
```

**Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Gly Ser) (SEQ ID NO: 15)**

```
  1 GS
```

## Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido ($Gly_2$ Ser) (SEQ ID NO: 16)

1 GGS

## Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Ala) (SEQ ID NO: 17)

1 A

## Secuencia de aminoácidos del enlazador de polipéptido (Ala Ala) (SEQ ID NO: 18)

1 AA

## Secuencia de aminoácidos de péptido de señal Klotho-dominio extracelular de Klotho-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 19)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

## Secuencia de aminoácidos de péptido de señal IgG-dominio extracelular de Klotho-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 20)

```
   1 MSVLTQVLAL LLLWLTGLGG RRLRAEPGDG AQTWARFSRP PAPEAAGLFQ
  51 GTFPDGFLWA VGSAAYQTEG GWQQHGKGAS IWDTFTHHPL APPGDSRNAS
 101 LPLGAPSPLQ PATGDVASDS YNNVFRDTEA LRELGVTHYR FSISWARVLP
 151 NGSAGVPNRE GLRYYRRLLE RLRELGVQPV VTLYHWDLPQ RLQDAYGGWA
 201 NRALADHFRD YAELCFRHFG GQVKYWITID NPYVVAWHGY ATGRLAPGIR
 251 GSPRLGYLVA HNLLLAHAKV WHLYNTSFRP TQGGQVSIAL SSHWINPRRM
 301 TDHSIKECQK SLDFVLGWFA KPVFIDGDYP ESMKNNLSSI LPDFTESEKK
 351 FIKGTADFFA LCFGPTLSFQ LLDPHMKFRQ LESPNLRQLL SWIDLEFNHP
 401 QIFIVENGWF VSGTTKRDDA KYMYYLKKFI METLKAIKLD GVDVIGYTAW
```

```
 451 SLMDGFEWHR GYSIRRGLFY VDFLSQDKML LPKSSALFYQ KLIEKNGFPP
 501 LPENQPLEGT FPCDFAWGVV DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI
 551 KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ
 601 SQVNHTILQY YRCMASELVR VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE
 651 NPYTALAFAE YARLCFQELG HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA
 701 LAWHVYNEKF RHAQNGKISI ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG
 751 WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH
 801 YTTILVDSEK EDPIKYNDYL EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW
 851 LKFKYGDLPM YIISNGIDDG LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN
 901 LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGFPGPET
 951 LERFCPEEFT VCTECSFFHT RKSLGSGGGG SGGGGSGGGG SLKYPNASPL
1001 LGSSWGGLIH LYTATARNSY HLQIHKNGHV DGAPHQTIYS ALMIRSEDAG
1051 FVVITGVMSR RYLCMDFRGN IFGSHYFDPE NCRFQHQTLE NGYDVYHSPQ
1101 YHFLVSLGRA KRAFLPGMNP PPYSQFLSRR NEIPLIHFNT PIPRRHTQSA
1151 EDDSERDPLN VLKPRARMTP APASCSQELP SAEDNSPMAS DPLGVVRGGR
1201 VNTHAGGTGP EGCRPFAKFI *
```

## Secuencia de aminoácidos de KL-D1-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 21)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGG GGSGGGGSGG GGSLKYPNAS PLLGSSWGGL
 551 IHLYTATARN SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM
 601 SRRYLCMDFR GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG
 651 RAKRAFLPGM NPPPYSQFLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP
 701 LNVLKPRARM TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT
 751 GPEGCRPFAK FI*
```

## Secuencia de aminoácidos de KL-D2-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 22)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
  51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFA
 101 AIQPQIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
 151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPIFG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFKYGDL PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RVYYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGSGG GGSGGGGSGG GGSLKYPNAS PLLGSSWGGL IHLYTATARN
 551 SYHLQIHKNG HVDGAPHQTI YSALMIRSED AGFVVITGVM SRRYLCMDFR
 601 GNIFGSHYFD PENCRFQHQT LENGYDVYHS PQYHFLVSLG RAKRAFLPGM
 651 NPPPYSQFLS RRNEIPLIHF NTPIPRRHTQ SAEDDSERDP LNVLKPRARM
 701 TPAPASCSQE LPSAEDNSPM ASDPLGVVRG GRVNTHAGGT GPEGCRPFAK
 751 FI*
```

## Secuencia de aminoácidos de $(KL\text{-}D1)_2$-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 23)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGSGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW
 551 DTFTHHPLAP PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR
 601 ELGVTHYRFS ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT
 651 LYHWDLPQRL QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP
 701 YVVAWHGYAT GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ
 751 GGQVSIALSS HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES
 801 MKNNLSSILP DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE
 851 SPNLRQLLSW IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME
 901 TLKAIKLDGV DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP
 951 KSSALFYQKL IEKNGFPEFG SGGGGSGGGG SGGGGSLKYP NASPLLGSSW
1001 GGLIHLYTAT ARNSYHLQIH KNGHVDGAPH QTIYSALMIR SEDAGFVVIT
1051 GVMSRRYLCM DFRGNIFGSH YFDPENCRFQ HQTLENGYDV YHSPQYHFLV
1101 SLGRAKRAFL PGMNPPPYSQ FLSRRNEIPL IHFNTPIPRR HTQSAEDDSE
1151 RDPLNVLKPR ARMTPAPASC SQELPSAEDN SPMASDPLGV VRGGRVNTHA
1201 GGTGPEGCRP FAKFI*
```

## Secuencia de aminoácidos de $(KL\text{-}D2)_2$-FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 24)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LPLPENQPLE GTFPCDFAWG
  51 VVDNYIQVDT TLSQFTDLNV YLWDVHHSKR LIKVDGVVTK KRKSYCVDFA
 101 AIQPQIALLQ EMHVTHFRFS LDWALILPLG NQSQVNHTIL QYYRCMASEL
 151 VRVNITPVVA LWQPMAPNQG LPRLLARQGA WENPYTALAF AEYARLCFQE
 201 LGHHVKLWIT MNEPYTRNMT YSAGHNLLKA HALAWHVYNE KFRHAQNGKI
 251 SIALQADWIE PACPFSQKDK EVAERVLEFD IGWLAEPIFG SGDYPWVMRD
 301 WLNQRNNFLL PYFTEDEKKL IQGTFDFLAL SHYTTILVDS EKEDPIKYND
 351 YLEVQEMTDI TWLNSPSQVA VVPWGLRKVL NWLKFKYGDL PMYIISNGID
 401 DGLHAEDDQL RVYYMQNYIN EALKAHILDG INLCGYFAYS FNDRTAPRFG
 451 LYRYAADQFE PKASMKHYRK IIDSNGFPGP ETLERFCPEE FTVCTECSFF
 501 HTRKSLGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD VHHSKRLIKV
 551 DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA LILPLGNQSQ
 601 VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL LARQGAWENP
 651 YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG HNLLKAHALA
 701 WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE RVLEFDIGWL
 751 AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT FDFLALSHYT
 801 TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW GLRKVLNWLK
 851 FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK AHILDGINLC
 901 GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS NGFGSGGGGS
 951 GGGGSGGGGS LKYPNASPLL GSSWGGLIHL YTATARNSYH LQIHKNGHVD
1001 GAPHQTIYSA LMIRSEDAGF VVITGVMSRR YLCMDFRGNI FGSHYFDPEN
1051 CRFQHQTLEN GYDVYHSPQY HFLVSLGRAK RAFLPGMNPP PYSQFLSRRN
1101 EIPLIHFNTP IPRRHTQSAE DDSERDPLNV LKPRARMTPA PASCSQELPS
1151 AEDNSPMASD PLGVVRGGRV NTHAGGTGPE GCRPFAKFI*
```

## Secuencia de aminoácidos de dominio extracelular de Klotho FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 25)

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGSGGGGSGG GGSGGGGSLK EPGDGAQTWA RFSRPPAPEA AGLFQGTFPD
 301 GFLWAVGSAA YQTEGGWQQH GKGASIWDTF THHPLAPPGD SRNASLPLGA
 351 PSPLQPATGD VASDSYNNVF RDTEALRELG VTHYRFSISW ARVLPNGSAG
 401 VPNREGLRYY RRLLERLREL GVQPVVTLYH WDLPQRLQDA YGGWANRALA
 451 DHFRDYAELC FRHFGGQVKY WITIDNPYVV AWHGYATGRL APGIRGSPRL
 501 GYLVAHNLLL AHAKVWHLYN TSFRPTQGGQ VSIALSSHWI NPRRMTDHSI
 551 KECQKSLDFV LGWFAKPVFI DGDYPESMKN NLSSILPDFT ESEKKFIKGT
 601 ADFFALCFGP TLSFQLLDPH MKFRQLESPN LRQLLSWIDL EFNHPQIFIV
 651 ENGWFVSGTT KRDDAKYMYY LKKFIMETLK AIKLDGVDVI GYTAWSLMDG
 701 FEWHRGYSIR RGLFYVDFLS QDKMLLPKSS ALFYQKLIEK NGFPPLPENQ
 751 PLEGTFPCDF AWGVVDNYIQ VDTTLSQFTD LNVYLWDVHH SKRLIKVDGV
 801 VTKKRKSYCV DFAAIQPQIA LLQEMHVTHF RFSLDWALIL PLGNQSQVNH
 851 TILQYYRCMA SELVRVNITP VVALWQPMAP NQGLPRLLAR QGAWENPYTA
 901 LAFAEYARLC FQELGHHVKL WITMNEPYTR NMTYSAGHNL LKAHALAWHV
 951 YNEKFRHAQN GKISIALQAD WIEPACPFSQ KDKEVAERVL EFDIGWLAEP
1001 IFGSGDYPWV MRDWLNQRNN FLLPYFTEDE KKLIQGTFDF LALSHYTTIL
1051 VDSEKEDPIK YNDYLEVQEM TDITWLNSPS QVAVVPWGLR KVLNWLKFKY
1101 GDLPMYIISN GIDDGLHAED DQLRVYYMQN YINEALKAHI LDGINLCGYF
1151 AYSFNDRTAP RFGLYRYAAD QFEPKASMKH YRKIIDSNGF PGPETLERFC
1201 PEEFTVCTEC SFFHTRKSL*
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) -KL-D1 (SEQ ID NO: 26)

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IQGTFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
 301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
 351 LPNGSAGVPN REGLRYYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
 401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
 451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
 501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
 551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
 601 HPQIFIVENG WFVSGTTKRD DAKYMYYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
 651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIEKNGF
 652 *
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) -KL-D2 (SEQ ID NO: 27)

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
  51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
 101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
 151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
 201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
 251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
 301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
```

391

```
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFSQKD KEVAERVLEF DIGWLAEPIF
501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTFDFLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGF*
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) -(KL-D1)$_2$ (SEQ ID NO: 28)

```
  1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IQGTFPDGFL WAVGSAAYQT EGGWQQHGKG ASIWDTFTHH PLAPPGDSRN
301 ASLPLGAPSP LQPATGDVAS DSYNNVFRDT EALRELGVTH YRFSISWARV
351 LPNGSAGVPN REGLRYYRRL LERLRELGVQ PVVTLYHWDL PQRLQDAYGG
401 WANRALADHF RDYAELCFRH FGGQVKYWIT IDNPYVVAWH GYATGRLAPG
451 IRGSPRLGYL VAHNLLLAHA KVWHLYNTSF RPTQGGQVSI ALSSHWINPR
501 RMTDHSIKEC QKSLDFVLGW FAKPVFIDGD YPESMKNNLS SILPDFTESE
551 KKFIKGTADF FALCFGPTLS FQLLDPHMKF RQLESPNLRQ LLSWIDLEFN
601 HPQIFIVENG WFVSGTTKRD DAKYMYYLKK FIMETLKAIK LDGVDVIGYT
651 AWSLMDGFEW HRGYSIRRGL FYVDFLSQDK MLLPKSSALF YQKLIEKNGF
701 QGTFPDGFLW AVGSAAYQTE GGWQQHGKGA SIWDTFTHHP LAPPGDSRNA
751 SLPLGAPSPL QPATGDVASD SYNNVFRDTE ALRELGVTHY RFSISWARVL
801 PNGSAGVPNR EGLRYYRRLL ERLRELGVQP VVTLYHWDLP QRLQDAYGGW
851 ANRALADHFR DYAELCFRHF GGQVKYWITI DNPYVVAWHG YATGRLAPGI
901 RGSPRLGYLV AHNLLLAHAK VWHLYNTSFR PTQGGQVSIA LSSHWINPRR
951 MTDHSIKECQ KSLDFVLGWF AKPVFIDGDY PESMKNNLSS ILPDFTESEK
1001 KFIKGTADFF ALCFGPTLSF QLLDPHMKFR QLESPNLRQL LSWIDLEFNH
1051 PQIFIVENGW FVSGTTKRDD AKYMYYLKKF IMETLKAIKL DGVDVIGYTA
1101 WSLMDGFEWH RGYSIRRGLF YVDFLSQDKM LLPKSSALFY QKLIEKNGF*
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) -(KL-D2)$_2$ (SEQ ID NO: 29)

```
  1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS
 51 YHLQIHKNGH VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG
101 NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN
151 PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS AEDDSERDPL NVLKPRARMT
201 PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG PEGCRPFAKF
251 IGTFPCDFAW GVVDNYIQVD TTLSQFTDLN VYLWDVHHSK RLIKVDGVVT
301 KKRKSYCVDF AAIQPQIALL QEMHVTHFRF SLDWALILPL GNQSQVNHTI
351 LQYYRCMASE LVRVNITPVV ALWQPMAPNQ GLPRLLARQG AWENPYTALA
401 FAEYARLCFQ ELGHHVKLWI TMNEPYTRNM TYSAGHNLLK AHALAWHVYN
451 EKFRHAQNGK ISIALQADWI EPACPFSQKD KEVAERVLEF DIGWLAEPIF
501 GSGDYPWVMR DWLNQRNNFL LPYFTEDEKK LIQGTFDFLA LSHYTTILVD
551 SEKEDPIKYN DYLEVQEMTD ITWLNSPSQV AVVPWGLRKV LNWLKFKYGD
601 LPMYIISNGI DDGLHAEDDQ LRVYYMQNYI NEALKAHILD GINLCGYFAY
651 SFNDRTAPRF GLYRYAADQF EPKASMKHYR KIIDSNGFGT FPCDFAWGVV
701 DNYIQVDTTL SQFTDLNVYL WDVHHSKRLI KVDGVVTKKR KSYCVDFAAI
751 QPQIALLQEM HVTHFRFSLD WALILPLGNQ SQVNHTILQY YRCMASELVR
801 VNITPVVALW QPMAPNQGLP RLLARQGAWE NPYTALAFAE YARLCFQELG
851 HHVKLWITMN EPYTRNMTYS AGHNLLKAHA LAWHVYNEKF RHAQNGKISI
901 ALQADWIEPA CPFSQKDKEV AERVLEFDIG WLAEPIFGSG DYPWVMRDWL
951 NQRNNFLLPY FTEDEKKLIQ GTFDFLALSH YTTILVDSEK EDPIKYNDYL
1001 EVQEMTDITW LNSPSQVAVV PWGLRKVLNW LKFKYGDLPM YIISNGIDDG
```

```
1051 LHAEDDQLRV YYMQNYINEA LKAHILDGIN LCGYFAYSFN DRTAPRFGLY
1101 RYAADQFEPK ASMKHYRKII DSNGF*
```

**Secuencia de ácido nucleico de FGF19 (NM_005117) (SEQ ID NO: 30)**
Región codificante de proteína (464-1114)

```
   1 gctcccagcc aagaacctcg gggccgctgc gcggtgggga ggagttcccc gaaacccggc
  61 cgctaagcga ggcctcctcc tcccgcagat ccgaacggcc tgggcggggt cacccccggct
 121 gggacaagaa gccgccgcct gcctgcccgg gcccggggag ggggctgggg ctggggccgg
 181 aggcgggggtg tgagtgggtg tgtgcggggg gcggaggctt gatgcaatcc cgataagaaa
 241 tgctcgggtg tcttgggcac ctacccgtgg ggcccgtaag gcgctactat ataaggctgc
 301 cggcccggag ccgccgcgcc gtcagagcag gagcgctgcg tccaggatct agggccacga
 361 ccatcccaac ccggcactca cagccccgca gcgcatcccg gtcgccgccc agcctcccgc
 421 acccccatcg ccggagctgc gccgagagcc ccagggaggt gccatgcgga gcgggtgtgt
 481 ggtggtccac gtatggatcc tggccggcct ctggctggcc gtggccgggc gccccctcgc
 541 cttctcggac gcggggcccc acgtgcacta cggctggggc gaccccatcc gcctgcggca
 601 cctgtacacc tccggccccc acgggctctc cagctgcttc ctgcgcatcc gtgccgacgg
 661 cgtcgtggac tgcgcgcggg gccagagcgc gcacagtttg ctggagatca aggcagtcgc
 721 tctgcggacc gtggccatca agggcgtgca cagcgtgcgg tacctctgca tgggcgccga
 781 cggcaagatg caggggctgc ttcagtactc ggaggaagac tgtgctttcg aggaggagat
 841 ccgcccagat ggctacaatg tgtaccgatc cgagaagcac cgcctcccgg tctccctgag
 901 cagtgccaaa cagcggcagc tgtacaagaa cagaggcttt cttccactct ctcatttcct
 961 gcccatgctg cccatggtcc cagaggagcc tgaggacctc aggggccact tggaatctga
1021 catgttctct tcgccctgg agaccgacag catggaccca tttgggcttg tcaccggact
1081 ggaggccgtg aggagtccca gctttgagaa gtaactgaga ccatgcccgg gcctcttcac
1141 tgctgccagg ggctgtggta cctgcagcgt gggggacgtg cttctacaag aacagtcctg
1201 agtccacgtt ctgtttagct ttaggaagaa acatctagaa gttgtacata ttcagagttt
1261 tccattggca gtgccagttt ctagccaata gacttgtctg atcataacat tgtaagcctg
1321 tagcttgccc agctgctgcc tgggccccca ttctgctccc tcgaggttgc tggacaagct
1381 gctgcactgt ctcagttctg cttgaatacc tccatcgatg gggaactcac ttcctttgga
1441 aaaattctta tgtcaagctg aaattctcta attttttctc atcacttccc caggagcagc
1501 cagaagacag gcagtagttt taatttcagg aacaggtgat ccactctgta aaacagcagg
1561 taaatttcac tcaaccccat gtgggaattg atctatatct ctacttccag ggaccatttg
1621 cccttcccaa atccctccag gccagaactg actggagcag gcatggccca ccaggcttca
1681 ggagtagggg aagcctggag ccccactcca gccctgggac aacttgagaa ttccccctga
1741 ggccagttct gtcatggatg ctgtcctgag aataacttgc tgtcccggtg tcacctgctt
1801 ccatctccca gcccaccagc cctctgccca cctcacatgc ctccccatgg attggggcct
1861 cccaggcccc ccaccttatg tcaacctgca cttcttgttc aaaaatcagg aaaagaaaag
1921 atttgaagac cccaagtctt gtcaataact tgctgtgtgg aagcagcggg ggaagaccta
1981 gaaccctttc cccagcactt ggttttccaa catgatattt atgagtaatt tattttgata
2041 tgtacatctc ttatttttctt acattattta tgcccccaaa ttatatttat gtatgtaagt
2101 gaggtttgtt ttgtatatta aaatggagtt tgtttgtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa
```

**Secuencia de aminoácidos de FGF19 (NP_005108) (SEQ ID NO: 31)**

```
   1 MRSGCVVVHV WILAGLWLAV AGRPLAFSDA GPHVHYGWGD PIRLRHLYTS GPHGLSSCFL
  61 RIRADGVVDC ARGQSAHSLL EIKAVALRTV AIKGVHSVRY LCMGADGKMQ GLLQYSEEDC
 121 AFEEEIRPDG YNVYRSEKHR LPVSLSSAKQ RQLYKNRGFL PLSHFLPMLP MVPEEPEDLR
 181 GHLESDMFSS PLETDSMDPF GLVTGLEAVR SPSFEK
```

**Secuencia de ácido nucleico de FGF21 (NM_019113 ) (SEQ ID NO: 32)**
Región codificante de proteína 151-780

```
   1 CTGTCAGCTG AGGATCCAGC CGAAAGAGGA GCCAGGCACT CAGGCCACCT GAGTCTACTC
  61 ACCTGGACAA CTGGAATCTG GCACCAATTC TAAACCACTC AGCTTCTCCG AGCTCACACC
 121 CCGGAGATCA CCTGAGGACC CGAGCCATTG ATGGACTCGG ACGAGACCGG GTTCGAGCAC
```

393

```
181 TCAGGACTGT GGGTTTCTGT GCTGGCTGGT CTTCTGCTGG GAGCCTGCCA GGCACACCCC
241 ATCCCTGACT CCAGTCCTCT CCTGCAATTC GGGGGCCAAG TCCGGCAGCG GTACCTCTAC
301 ACAGATGATG CCCAGCAGAC AGAAGCCCAC CTGGAGATCA GGGAGGATGG GACGGTGGGG
361 GGCGCTGCTG ACCAGAGCCC CGAAAGTCTC CTGCAGCTGA AAGCCTTGAA GCCGGGAGTT
421 ATTCAAATCT TGGGAGTCAA GACATCCAGG TTCCTGTGCC AGCGGCCAGA TGGGGCCCTG
481 TATGGATCGC TCCACTTTGA CCCTGAGGCC TGCAGCTTCC GGGAGCTGCT TCTTGAGGAC
541 GGATACAATG TTTACCAGTC CGAAGCCCAC GGCCTCCCGC TGCACCTGCC AGGGAACAAG
601 TCCCCACACC GGGACCCTGC ACCCCGAGGA CCAGCTCGCT TCCTGCCACT ACCAGGCCTG
661 CCCCCCGCAC TCCCGGAGCC ACCCGGAATC CTGGCCCCCC AGCCCCCCGA TGTGGGCTCC
721 TCGGACCCTC TGAGCATGGT GGGACCTTCC CAGGGCCGAA GCCCCAGCTA CGCTTCCTGA
781 AGCCAGAGGC TGTTTACTAT GACATCTCCT CTTTATTTAT TAGGTTATTT ATCTTATTTA
841 TTTTTTTATT TTTCTTACTT GAGATAATAA AGAGTTCCAG AGGAGAAAAA AAAAAAAAAA
901 AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF21 (NP_061986) (SEQ ID NO: 33)

```
  1 MDSDETGFEH SGLWVSVLAG LLLGACQAHP IPDSSPLLQF GGQVRQRYLY TDDAQQTEAH
 61 LEIREDGTVG GAADQSPESL LQLKALKPGV IQILGVKTSR FLCQRPDGAL YGSLHFDPEA
121 CSFRELLLED GYNVYQSEAH GLPLHLPGNK SPHRDPAPRG PARFLPLPGL PPALPEPPGI
181 LAPQPPDVGS SDPLSMVGPS QGRSPSYAS
```

## Secuencia de ácido nucleico de FGF23 (NM_020638) (SEQ ID NO: 34)

Región codificante de proteína 147-902

```
   1 cggcaaaaag gagggaatcc agtctaggat cctcacacca gctacttgca agggagaagg
  61 aaaaggccag taaggcctgg gccaggagag tcccgacagg agtgtcaggt ttcaatctca
 121 gcaccagcca ctcagagcag ggcacgatgt tgggggcccg cctcaggctc tgggtctgtg
 181 ccttgtgcag cgtctgcagc atgagcgtcc tcagagccta tcccaatgcc tccccactgc
 241 tcggctccag ctggggtggc ctgatccacc tgtacacagc cacagccagg aacagctacc
 301 acctgcagat ccacaagaat ggccatgtgg atggcgcacc ccatcagacc atctacagtg
 361 ccctgatgat cagatcagag gatgctggct ttgtggtgat tacaggtgtg atgagcagaa
 421 gatacctctg catggatttc agaggcaaca tttttggatc acactatttc gacccggaga
 481 actgcaggtt ccaacaccag acgctggaaa acgggtacga cgtctaccac tctcctcagt
 541 atcacttcct ggtcagtctg ggccgggcga agagagcctt cctgccaggc atgaacccac
 601 ccccgtactc ccagttcctg tcccggagga acgagatccc cctaattcac ttcaacaccc
 661 ccataccacg gcggcacacc cggagcgccg aggacgactc ggagcgggac cccctgaacg
 721 tgctgaagcc ccgggccccgg atgaccccgg ccccggcctc ctgttcacag gagctcccga
 781 gcgccgagga caacagcccg atggccagtg acccattagg ggtggtcagg ggcggtcgag
 841 tgaacacgca cgctgggggа acgggcccgg aaggctgccg ccccttcgcc aagttcatct
 901 agggtcgctg gaagggcacc ctctttaacc catccctcag caaacgcagc tcttcccaag
 961 gaccaggtcc cttgacgttc cgaggatggg aaaggtgaca ggggcatgta tggaatttgc
1021 tgcttctctg gggtcccttc cacaggaggt cctgtgagaa ccaacctttg aggcccaagt
1081 catggggttt caccgccttc ctcactccat atagaacacc tttcccaata ggaaacccca
1141 acaggtaaac tagaaatttc cccttcatga aggtagagag aaggggtctc tcccaacata
1201 tttctcttcc ttgtgcctct cctctttatc acttttaagc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa
1261 aaaaaaaaaa aaaagcagtg ggttcctgag ctcaagactt tgaaggtgta gggaagagga
1321 aatcggagat cccagaagct tctccactgc cctatgcatt tatgttagat gccccgatcc
1381 cactggcatt tgagtgtgca aaccttgaca ttaacagctg aatggggcaa gttgatgaaa
1441 acactacttt caagccttcg ttcttccttg agcatctctg gggaagagct gtcaaaagac
1501 tggtggtagg ctggtgaaaa cttgacagct agacttgatg cttgctgaaa tgaggcagga
1561 atcataatag aaaactcagc ctcccctacag ggtgagcacc ttctgtctcg ctgtctccct
1621 ctgtgcagcc acagccagag ggcccagaat ggccccactc tgttcccaag cagttcatga
1681 tacagcctca ccttttggcc ccatctctgg tttttgaaaa tttggtctaa ggaataaata
1741 gcttttacac tggctcacga aaatctgccc tgctagaatt tgcttttcaa aatggaaata
1801 aattccaact ctcctaagag gcatttaatt aaggctctac ttccaggttg agtaggaatc
1861 cattctgaac aaactacaaa aatgtgactg ggaagggggc tttgagagac tgggactgct
1921 ctgggttagg ttttctgtgg actgaaaaat cgtgtccttt tctctaaatg aagtggcatc
```

394

```
1981 aaggactcag ggggaaagaa atcaggggac atgttataga agttatgaaa agacaaccac
2041 atggtcaggc tcttgtctgt ggtctctagg gctctgcagc agcagtggct cttcgattag
2101 ttaaaactct cctaggctga cacatctggg tctcaatccc cttggaaatt cttggtgcat
2161 taaatgaagc cttaccccat tactgcggtt cttcctgtaa gggggctcca ttttcctccc
2221 tctctttaaa tgaccaccta aaggacagta tattaacaag caaagtcgat tcaacaacag
2281 cttcttccca gtcacttttt ttttttctcac tgccatcaca tactaacctt atactttgat
2341 ctattctttt tggttatgag agaaatgttg ggcaactgtt tttacctgat ggttttaagc
2401 tgaacttgaa ggactggttc ctattctgaa acagtaaaac tatgtataat agtatatagc
2461 catgcatggc aaatatttta atattttctgt tttcatttcc tgttggaaat attatcctgc
2521 ataatagcta ttggaggctc ctcagtgaaa gatcccaaaa ggattttggt ggaaaactag
2581 ttgtaatctc acaaactcaa cactaccatc aggggttttc tttatggcaa agccaaaata
2641 gctcctacaa tttcttatat ccctcgtcat gtggcagtat ttatttattt atttggaagt
2701 ttgcctatcc ttctatattt atagatattt ataaaaatgt aaccccttct tcctttcttc
2761 tgtttaaaat aaaaataaaa tttatctcag cttctgttag cttatcctct ttgtagtact
2821 acttaaaagc atgtcggaat ataagaataa aaaggattat gggaggggaa cattagggaa
2881 atccagagaa ggcaaaattg aaaaaaagat tttagaattt taaaattttc aaagatttct
2941 tccattcata aggagactca atgattttaa ttgatctaga cagaattatt taagttttat
3001 caatattgga tttctggt
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (NP_065689) (SEQ ID NO: 35)

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

## Secuencia de aminoácidos de FGF23 (R179Q) (SEQ ID NO: 36)

```
   1 MLGARLRLWV CALCSVCSMS VLRAYPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

## Secuencia de aminoácidos de dominio 1 de beta-Klotho humano (b-KL-D1) (SEQ ID NO: 37)

```
  77                    ydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
 121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
 181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
 241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
 301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
 361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
 421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw sildgfewqd aytirrglfy
 481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengf
```

## Secuencia de aminoácidos de dominio 2 de beta-Klotho humano (b-KL-D2) (SEQ ID NO: 38)

```
 571                                  trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
 601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
 661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
 721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
 781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
 841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
```

```
901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
961 vissrgf
```

## Secuencia de aminoácidos de dominio extracelular de beta-Klotho (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 39)

```
 52                                                            gfsgdgrai
 61 wsknpnftpv nesqlflydt fpknffwgig tgalqvegsw kkdgkgpsiw dhfihthlkn
121 vsstngssds yiflekdlsa ldfigvsfyq fsiswprlfp dgivtvanak glqyystlld
181 alvlrniepi vtlyhwdlpl alqekyggwk ndtiidifnd yatycfqmfg drvkywitih
241 npylvawhgy gtgmhapgek gnlaavytvg hnlikahskv whnynthfrp hqkgwlsitl
301 gshwiepnrs entmdifkcq qsmvsvlgwf anpihgdgdy pegmrkklfs vlpifseaek
361 hemrgtadff afsfgpnnfk plntmakmgq nvslnlreal nwikleynnp riliaengwf
421 tdsrvktedt taiymmknfl sqvlqairld eirvfgytaw slldgfewqd aytirrglfy
481 vdfnskqker kpkssahyyk qiirengfsl kestpdvqgq fpcdfswgvt esvlkpesva
541 sspqfsdphl yvwnatgnrl lhrvegvrlk trpaqctdfv nikkqlemla rmkvthyrfa
601 ldwasvlptg nlsavnrqal ryyrcvvseg lklgisamvt lyypthahlg lpepllhadg
661 wlnpstaeaf qayaglcfqe lgdlvklwit inepnrlsdi ynrsgndtyg aahnllvaha
721 lawrlydrqf rpsqrgavsl slhadwaepa npyadshwra aerflqfeia wfaeplfktg
781 dypaamreyi askhrrglss salprlteae rrllkgtvdf calnhfttrf vmheqlagsr
841 ydsdrdiqfl qditrlsspt rlavipwgvr kllrwvrrny gdmdiyitas giddqaledd
901 rlrkyylgky lqevlkayli dkvrikgyya fklaeekskp rfgfftsdfk akssiqfynk
961 vissrgfpfe nsssrcsqtq entectvclf lvqkkpl
```

## Secuencia de aminoácidos de sKlotho sin péptido de señal– FGF23 (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 40)

```
                                                  EPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTRSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

## Secuencia de aminoácidos de sKlotho sin péptido de señal-FGF23 (R179Q) (sin péptido de señal) (SEQ ID NO: 41)

```
                                                EPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
 401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
 451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
 501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
 551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
 601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
 651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
 701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
 751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
 801 FDFLALSHYT TILVDSEKED PIKYNDYLEV QEMTDITWLN SPSQVAVVPW
 851 GLRKVLNWLK FKYGDLPMYI ISNGIDDGLH AEDDQLRVYY MQNYINEALK
 901 AHILDGINLC GYFAYSFNDR TAPRFGLYRY AADQFEPKAS MKHYRKIIDS
 951 NGFPGPETLE RFCPEEFTVC TECSFFHTRK SLGSGGGGSG GGGSGGGGSL
1001 KYPNASPLLG SSWGGLIHLY TATARNSYHL QIHKNGHVDG APHQTIYSAL
1051 MIRSEDAGFV VITGVMSRRY LCMDFRGNIF GSHYFDPENC RFQHQTLENG
1101 YDVYHSPQYH FLVSLGRAKR AFLPGMNPPP YSQFLSRRNE IPLIHFNTPI
1151 PRRHTQSAED DSERDPLNVL KPRARMTPAP ASCSQELPSA EDNSPMASDP
1201 LGVVRGGRVN THAGGTGPEG CRPFAKFI*
```

## FGF23 sin péptido de señal (SEQ ID NO:42)

```
                                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTRS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

## FGF23(R179Q) sin péptido de señal (SEQ ID NO:43)

```
                                    YPNASP LLGSSWGGLI HLYTATARNS YHLQIHKNGH
  61 VDGAPHQTIY SALMIRSEDA GFVVITGVMS RRYLCMDFRG NIFGSHYFDP ENCRFQHQTL
 121 ENGYDVYHSP QYHFLVSLGR AKRAFLPGMN PPPYSQFLSR RNEIPLIHFN TPIPRRHTQS
 181 AEDDSERDPL NVLKPRARMT PAPASCSQEL PSAEDNSPMA SDPLGVVRGG RVNTHAGGTG
 241 PEGCRPFAKF I
```

## sKlotho con péptido de señal Klotho (SEQ ID NO:44)

```
   1 MPASAPPRRP RPPPPSLSLL LVLLGLGGRR LRAEPGDGAQ TWARFSRPPA
  51 PEAAGLFQGT FPDGFLWAVG SAAYQTEGGW QQHGKGASIW DTFTHHPLAP
 101 PGDSRNASLP LGAPSPLQPA TGDVASDSYN NVFRDTEALR ELGVTHYRFS
 151 ISWARVLPNG SAGVPNREGL RYYRRLLERL RELGVQPVVT LYHWDLPQRL
 201 QDAYGGWANR ALADHFRDYA ELCFRHFGGQ VKYWITIDNP YVVAWHGYAT
 251 GRLAPGIRGS PRLGYLVAHN LLLAHAKVWH LYNTSFRPTQ GGQVSIALSS
 301 HWINPRRMTD HSIKECQKSL DFVLGWFAKP VFIDGDYPES MKNNLSSILP
 351 DFTESEKKFI KGTADFFALC FGPTLSFQLL DPHMKFRQLE SPNLRQLLSW
```

```
401 IDLEFNHPQI FIVENGWFVS GTTKRDDAKY MYYLKKFIME TLKAIKLDGV
451 DVIGYTAWSL MDGFEWHRGY SIRRGLFYVD FLSQDKMLLP KSSALFYQKL
501 IEKNGFPPLP ENQPLEGTFP CDFAWGVVDN YIQVDTTLSQ FTDLNVYLWD
551 VHHSKRLIKV DGVVTKKRKS YCVDFAAIQP QIALLQEMHV THFRFSLDWA
601 LILPLGNQSQ VNHTILQYYR CMASELVRVN ITPVVALWQP MAPNQGLPRL
651 LARQGAWENP YTALAFAEYA RLCFQELGHH VKLWITMNEP YTRNMTYSAG
701 HNLLKAHALA WHVYNEKFRH AQNGKISIAL QADWIEPACP FSQKDKEVAE
751 RVLEFDIGWL AEPIFGSGDY PWVMRDWLNQ RNNFLLPYFT EDEKKLIQGT
```

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

# SOLICITUD
# PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 10-92102

54. TÍTULO _____ 3/3

_____

_____

_____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

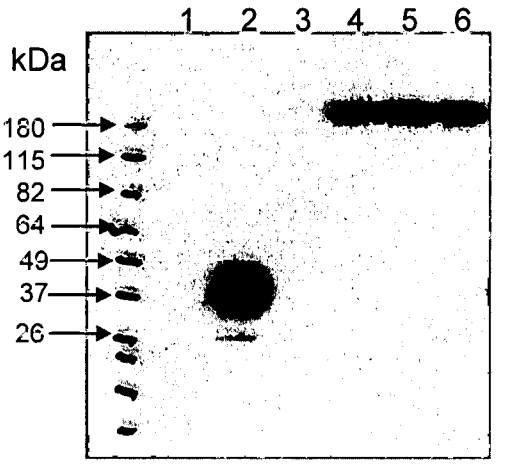
DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

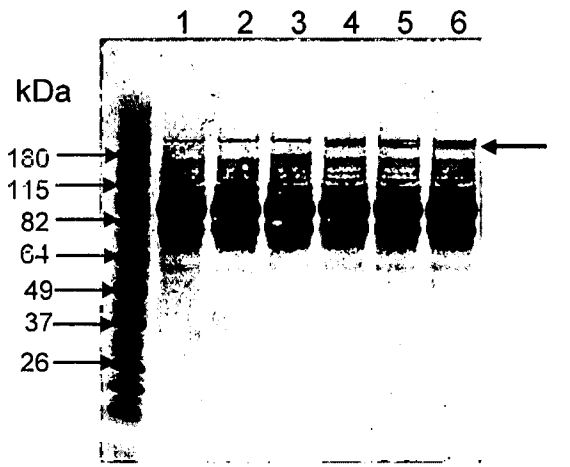
(FORMA P-10)

# FIG. 3A



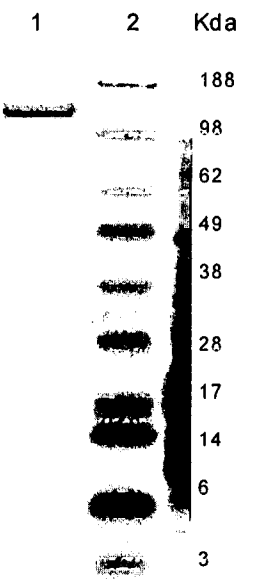

pista 1, Control; pista 2, FGF23; pista 3, sKlotho; pistas 4-6, sKlotho-FGF23

# FIG. 3B



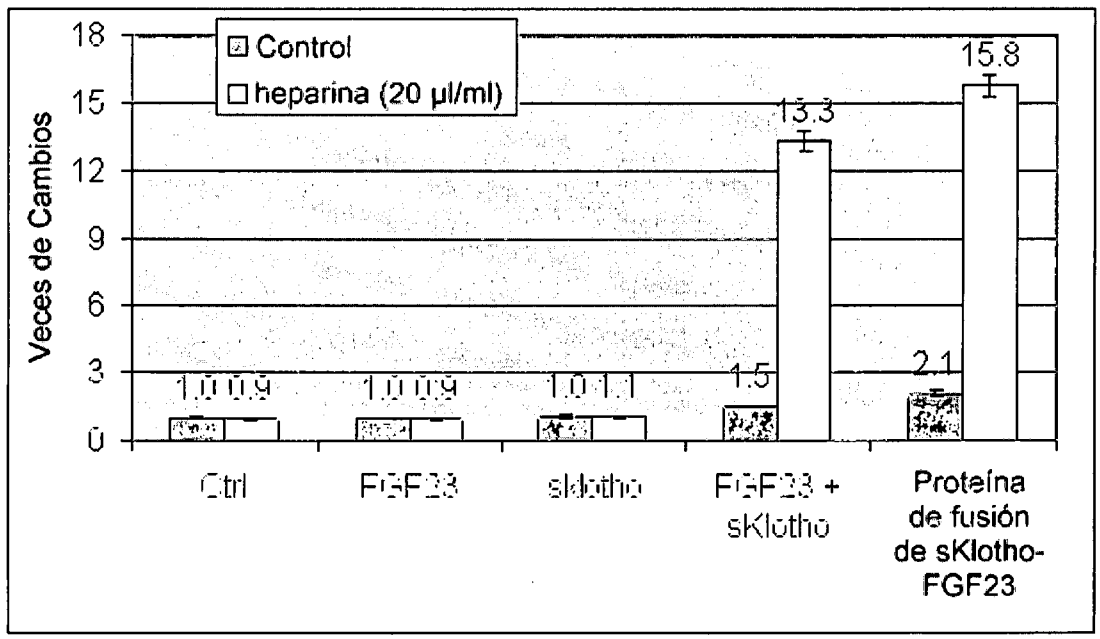

pista 1, Ctrl; pista 2, FGF23; pista 3, sKlotho; pistas 4-6, sKlotho-FGF23

# FIG. 3C

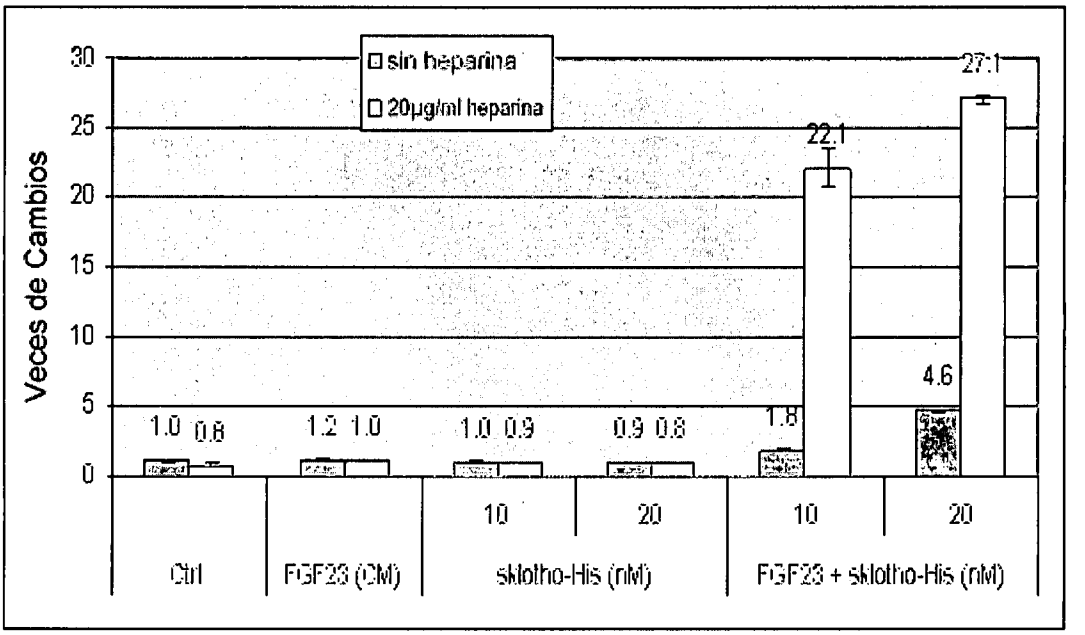



pista 1, sKlotho-FGF23-6xHis purificado; pista 2, marcador de peso molecular

# FIG. 4


Control
heparina (20 µl/ml)
Veces de Cambios
18
15
12
9
6
3
0
1.0 0.9
1.0 0.9
1.0 1.1
1.5
13.3
2.1
15.8
Ctrl
FGF23
sklotho
FGF23 + sKlotho
Proteína de fusión de sKlotho-FGF23

# FIG. 5A


sin heparina
20µg/ml heparina
Veces de Cambios
30
25
20
15
10
5
0
1.0 0.8
1.2 1.0
1.0 0.9
0.9 0.8
1.8
22.1
4.6
27.1
10
20
10
20
Ctrl
FGF23 (CM)
sklotho-His (nM)
FGF23 + sklotho-His (nM)

# FIG. 5B

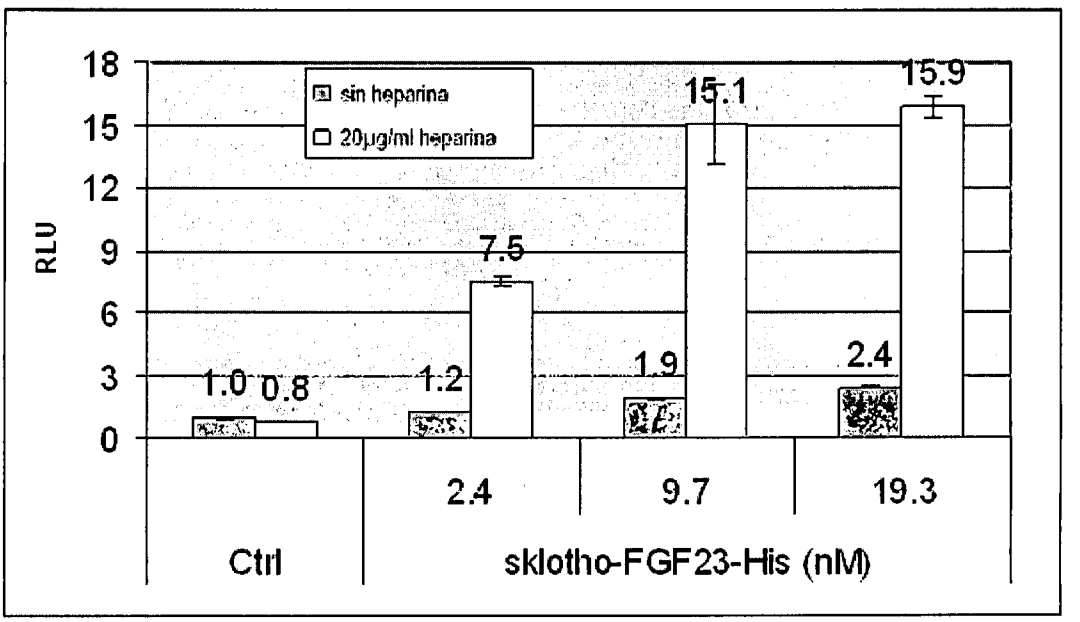
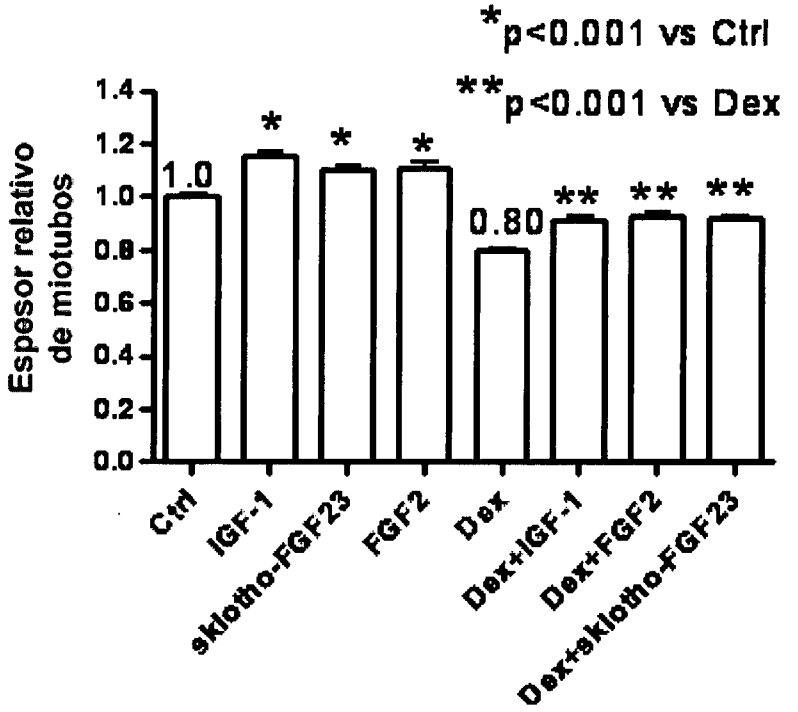
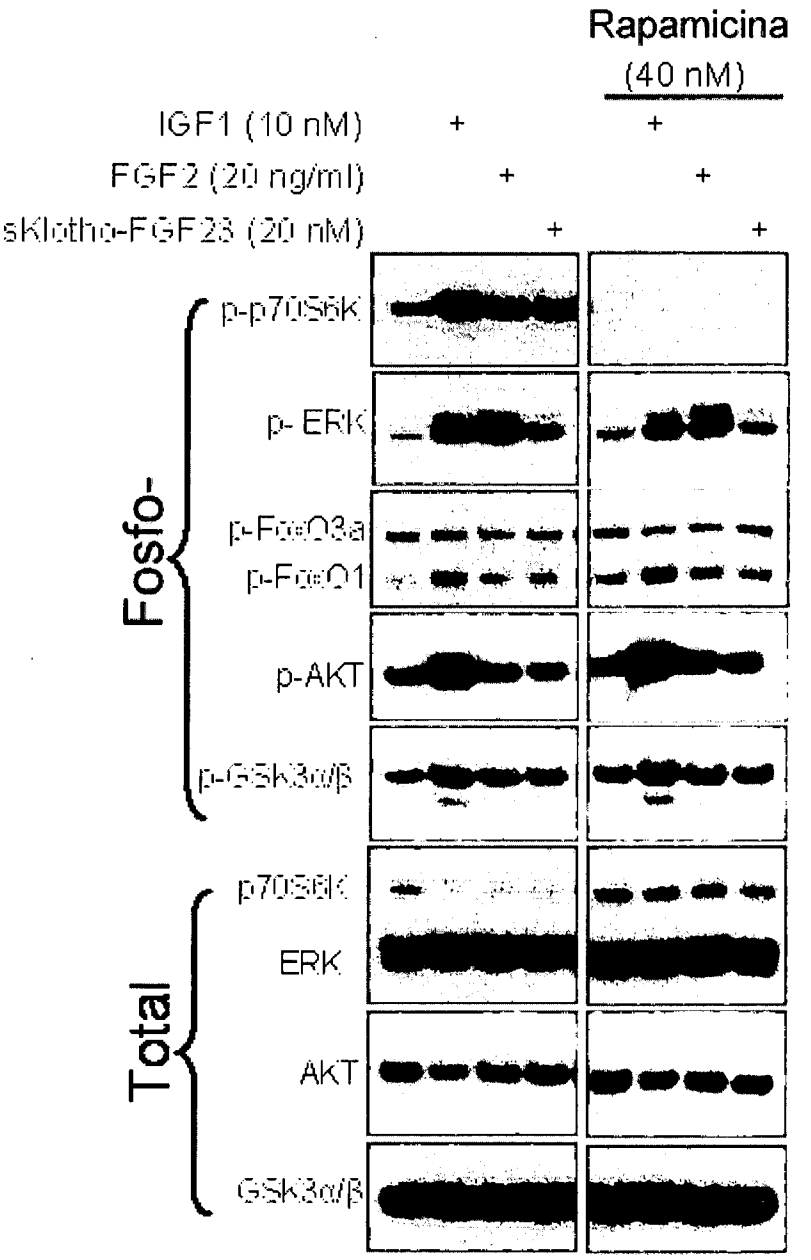

sin heparina
20µg/ml heparina
RLU
18
15
12
9
6
3
0
1.0 0.8
1.2
7.5
1.9
15.1
2.4
15.9
2.4
9.7
19.3
Ctrl
sklotho-FGF23-His (nM)

FIG. 6A


*p<0.001 vs Ctrl
**p<0.001 vs Dex
Espesor relativo de miotubos
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
1.0
0.80
*
*
*
**
**
**
Ctrl
IGF-1
sklotho-FGF23
FGF2
Dex
Dex+IGF-1
Dex+FGF2
Dex+sklotho-FGF23

103

# FIG. 6B


Rapamicina
(40 nM)
IGF1 (10 nM)
FGF2 (20 ng/ml)
sKlotho-FGF23 (20 nM)
+
+
+
+
+
+
Fosfo-
p-p70S6K
p- ERK
p-FoxO3a
p-FoxO1
p-AKT
p-GSk3α/β
Total
p70S6K
ERK
AkT
GSk3α/β

# LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Novartis AG

<120> Métodos y Composiciones que Utilizan Polipéptidos de Fusión de Klotho-FGF

<130> 52377-US-NP

<160> 45

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5003

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 1

cgcgcagcat gcccgccagc gcccccgccgc gccgcccgcg gccgccgccg ccgtcgctgt 60

cgctgctgct ggtgctgctg ggcctgggcg gccgccgcct gcgtgcggag ccgggcgacg 120

gcgcgcagac ctgggcccgt ttctcgcggc ctcctgcccc cgaggccgcg ggcctcttcc 180

agggcacctt ccccgacggc ttcctctggg ccgtgggcag cgccgcctac cagaccgagg 240

gcgggctggca gcagcacggc aagggtgcgt ccatctgggga tacgttcacc caccaccccc 300

tggcaccccc gggagactcc cggaacgcca gtctgccgtt gggcgccccg tcgccgctgc 360

agcccgccac cggggacgta gccagcgaca gctacaacaa cgtcttccgc gacacggagg 420

cgctgcgcga gctcggggtc actcactacc gcttctccat ctcgtgggcg cgagtgctcc 480

ccaatggcag cgcgggcgtc cccaacgcgg aggggctgcg ctactaccgg cgcctgctgg 540

agcgggtgcg ggagctgggc gtgcagcccg tggtcaccct gtaccactgg gacctgcccc 600

agcgcctgca ggacgcctac ggcggctggg ccaacccgcgc cctggccgac cacttcaggg 660

105

attacgcgga gctctgcttc cgccacttcg gcggtcaggt caagtactgg atcaccatcg 720

acaaccccta cgtggtggcc tggcacggct acgccaccgg gcgcctggcc cccggcatcc 780

ggggcagccc gcggctcggg tacctggtgg cgcacaacct cctcctggct catgccaaag 840

tctggcatct ctacaatact tctttccgtc ccactcaggg aggtcaggtg tccattgccc 900

taagctctca ctggatcaat cctcgaagaa tgaccgacca cagcatcaaa gaatgtcaaa 960

aatctctgga ctttgtacta ggttggtttg ccaaacccgt atttattgat ggtgactatc 1020

ccgagagcat gaagaataac ctttcatcta ttctgcctga ttttactgaa tctgagaaaa 1080

agttcatcaa aggaactgct gacttttttg ctctttgctt tggacccacc ttgagttttc 1140

aacttttgga cctcacatg aagttccgcc aattggaatc tcccaacctg aggcaactgc 1200

tttcctggat tgaccttgaa tttaaccatc ctcaaatatt tattgtggaa aatggctggt 1260

ttgtctcagg gaccaccaag agagatgatg ccaaatatat gtattacctc aaaaagttca 1320

tcatggaaac cttaaaagcc atcaagctgg atggggtgga tgtcatcggg tataccgcat 1380

ggtcctcat ggatggtttc gagtggcaca gaggttacag catcaggcgt ggactcttct 1440

atgttgactt tctaagccag gacaagatgt tgttgccaaa gtcttcagcc ttgttctacc 1500

aaaagctgat agagaaaaat ggcttccctc ctttacctga aaatcagccc ctagaaggga 1560

catttcctg tgactttgct tggggagttg ttgacaacta cattcaagta gataccactc 1620

tgtctcagtt taccgacctg aatgtttacc tgtgggatgt ccaccacagt aaaaggctta 1680

ttaaagtgga tggggttgtg accaagaaga ggaaatccta ctgtgttgac tttgctgcca 1740

tccagcccca gatcgcttta ctccaggaaa tgcacgttac acattttcgc ttctcctgg 1800

actgggccct gattctccct ctgggtaacc agtcccaggt gaaccacacc atcctgcagt 1860

actatcgctg catggccagc gagcttgtcc gtgtcaacat caccccagtg gtggccctgt 1920

ggcagcctat ggccccgaac caaggactgc cgcgcctcct ggccaggcag ggcgcctggg 1980

agaaccccta cactgccctg gcctttgcag agtatgcccg actgtgcttt caagagctcg 2040

gccatcacgt caagctttgg atcacgatga atgagccgta tacaaggaat atgacataca 2100

gtgctggcca caaccttctg aaggcccatg ccctggcttg gcatgtgtac aatgaaaagt 2160

ttaggcatgc tcagaatggg aaaatatcca tagccttgca ggctgattgg atagaacctg 2220

cctgcccttt ctcccaaaag gacaaagagg tggccgagag agttttggaa tttgacattg 2280

gctggctggc tgagcccatt ttcggctctg gagattatcc atgggtgatg agggactggc 2340

tgaaccaaag aaacaatttt cttcttcctt atttcactga agatgaaaaa aagctaatcc 2400

agggtaccct tgacttttta gctttaagcc attataccac catccttgta gactcagaaa 2460

aagaagatcc aataaaatac aatgattacc tagaagtgca agaaatgacc gacatcacgt 2520

ggctcaactc ccccagtcag gtggcggtag tgccctgggg gttgcgcaaa gtgctgaact 2580

ggctgaagtt caagtacgga gacctcccca tgtacataat atccaacgga atcgatgacg 2640

ggctgcatgc tgaggacgac cagctgaggg tgtattatat gcagaattac ataaacgaag 2700

ctctcaaagc ccacatactg gatggtatca atctttgcgg atactttgct tattcgttta 2760

acgaccgcac agctccgagg tttggcctct atcgttatgc tgcagatcag tttgagccca 2820

aggcatccat gaaacattac aggaaaatta ttgacagcaa tggtttcccg ggcccagaaa 2880

ctctggaaag attttgtcca gaagaattca ccgtgtgtac tgagtgcagt ttttttcaca 2940

cccgaaagtc tttactggct ttcatagctt ttctattttt tgcttctatt atttctctct 3000

ccctttatat ttactactcg aagaaaggca gaagaagtta caaatagttc tgaacatttt 3060

tctattcatt catttgaaa taattatgca gacacatcag ctgttaacca tttgcacctc 3120

taagtgttgt gaaactgtaa atttcataca tttgacttct agaaaacatt tttgtggctt 3180

atgacagagg ttttgaaatg ggcataggtg atcgtaaaat attgaataat gcgaatagtg 3240

cctgaatttg ttctcttttt gggtgattaa aaaactgaca ggcactataa tttctgtaac 3300

acactaacaa aagcatgaaa aataggaacc acaccaatgc aacatttgtg cagaaatttg 3360

aatgacaaga ttaggaatat tttcttctgc acccacttct aaatttaatg tttttctgga 3420

agtagtaatt gcaagagttc gaatagaaag ttatgtacca agtaaccatt tctcagctgc 3480

cataataatg cctagtggct tcccctctgt caaatctagt ttcctatgga aaagaagatg 3540

gcagatacag gagagacgac agagggtcct aggctggaat gttcctttcg aaagcaatgc 3600

ttctatcaaa tactagtatt aatttatgta tctggttaat gacatacttg gagagcaaat 3660

tatggaaatg tgtattttat atgatttttg aggtcctgtc taaacccctgt gtccctgagg 3720

gatctgtctc actggcatct tgttgagggc cttgcacata ggaaacttttt gataagtatc 3780

tgcggaaaaa caaacatgaa tcctgtgata ttgggctctt caggaagcat aaagcaattg 3840

tgaaatacag tataccgcag tggctctagg tggaggaaag gaggaaaaag tgcttattat 3900

gtgcaacatt atgattaatc tgattataca ccatttttga gcagatcttg gaatgaatga 3960

catgacctttt cctagagaaa taaggatgaa ataatcactc attctatgaa cagtgacact 4020

actttctatt ctttagctgt actgtaattt ctttgagttg atagttttac aaattcttaa 4080

taggttcaaa agcaatctgg tctgaataac actggatttg tttctgtgat ctctgaggtc 4140

tattttatgt ttttgctgct acttctgtgg aagtagcttt gaactagttt tactttgaac 4200

tttcacgctg aaacatgcta gtgatatcta gaaagggcta attaggtctc atcctttaat 4260

gccccttaaa taagtcttgc tgattttcag acagggaagt ctctctatta cactggagct 4320

gttttataga taagtcaata ttgtatcagg caagataaac caatgtcata acaggcattg 4380

ccaacctcac tgacacaggg tcatagtgta tiataatata ctgtactata taatatatca 4440

tctttagagg tatgattttt tcatgaaaga taagcttttg gtaatattca ttttaaagtg 4500

gacttattaa aattggatgc tagagaatca agtttatttt atgtatatat ttttctgatt 4560

ataagagtaa tatatgttca ttgtaaaaat ttttaaaaca cagaaactat atgcaaagaa 4620

aaaataaaaa ttatctataa tctcagaacc cagaaatagc cactattaac atttcctacg 4680

tattttattt tacatagatc atattgtata tagttagtat ctttattaat ttttattatg 4740

aaactttcct ttgtcattat tagtcttcaa aagcatgatt tttaatagtt gttgagtatt 4800

ccaccacagg aatgtatcac aacttaaccg ttcccgtttg ttagactagt ttcttatttaa 4860

tgttgatgaa tgttgtttaa aaatiatttt gttgctacat ttactttaat ttccttgact 4920

gtaaagagaa gtaattttgc tcattgataa agtattatat taataataaa tctgcctgca 4980

actttttgcc ttctttcata atc 5003

<210> 2

<211> 1012

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

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

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

410

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380
Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400
Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415
Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430
Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445
Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460
Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480
Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495
Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510
Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525
Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540
Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575
Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590
Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605
Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620
Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640
Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655
Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670
Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685
Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700
Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720
Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735
Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765
Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780
Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800
Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815
Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830
Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845
Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860
Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880
Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895
Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910
Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925
Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960
Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975
His Thr Arg Lys Ser Leu Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala
980 985 990
Ser Ile Ile Ser Leu Ser Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg
995 1000 1005
Arg Ser Tyr Lys
1010

<210> 3
<211> 3279
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 3

atcctcagtc tcccagttca agctaatcat tgacagagct ttacaatcac aagcttttac 60
tgaagctttg ataagacagt ccagcagttg gtggcaaatg aagccaggct gtgcggcagg 120
atctccaggg aatgaatgga tttcttcag cactgatgaa ataaccacac gctataggaa 180
tacaatgtcc aacgggggat tgcaaagatc tgtcatcctg tcagcactta ttctgctacg 240
agctgttact ggattcttg gagatggaag agctatatgg tctaaaaatc ctaattttac 300
tccggtaaat gaaagtcagc tgtttctcta tgacactttc cctaaaaact ttttctgggg 360
tattgggact ggagcattgc aagtggaagg gagttggaag aaggatggaa aaggaccttc 420
tatatgggat catttcatcc acacacacct taaaaatgtc agcagcacga atggttccag 480
tgacagttat atttttctgg aaaaagactt atcagccctg gattttatag gagtttcttt 540

ttatcaattt tcaatttcct ggccaaggct tttccccgat ggaatagtaa cagttgccaa 600

cgcaaaaggt ctgcagtact acagtactct totggacgct ctagtgctta gaaacattga 660

acctatagtt actttatacc actgggattt gcctttggca ctacaagaaa aatatggggg 720

gtggaaaaat gataccataa tagatatctt caatgactat gccacatact gtttccagat 780

gtttggggac cgtgtcaaat attggattac aattcacaac ccatatctag tggcttggca 840

tgggtatggg acaggtatgc atgccccctgg agagaaggga aatttagcag ctgtctacac 900

tgtgggacac aacttgatca aggctcactc gaaagtttgg cataactaca acacacattt 960

ccgcccacat cagaagggtt ggttatcgat cacgttgggа tctcattgga tcgagccaaa 1020

ccggtcggaa aacacgatgg atatattcaa atgtcaacaa tccatggttt ctgtgcttgg 1080

atggtttgcc aaccctatcc atggggatgg cgactatcca gaggggatga gaaagaagtt 1140

gttctccgtt ctacccattt tctctgaagc agagaagcat gagatgagag gcacagctga 1200

tttctttgcc ttttcttttg gacccaacaa cttcaagccc ctaaacacca tggctaaaat 1260

gggacaaaat gtttcactta attaagaga agcgctgaac tggattaaac tggaatacaa 1320

caaccctcga atcttgattg ctgagaatgg ctggttcaca gacagtcgtg tgaaaacaga 1380

agacaccacg gccatctaca tgatgaagaa tttcctcagc caggtgcttc aagcaataag 1440

gttagatgaa atacgagtgt ttggttatac tgcctggtct ctcctggatg gctttgaatg 1500

gcaggatgct tacaccatcc gccgaggatt attttatgtg gattttaaca gtaaacagaa 1560

agagcggaaa cctaagtctt cagcacacta ctacaaacag atcatacgag aaaatggttt 1620

ttctttaaaa gagtccacgc cagatgtgca gggccagttt cctgtgact tctcctgggg 1680

tgtcactgaa tctgttctta agcccgagtc tgtggcttcg tccccacagt tcagcgatcc 1740

tcatctgtac gtgtggaacg ccactggcaa cagactgttg caccgagtgg aaggggtgag 1800

gctgaaaaca cgacccgctc aatgcacaga ttttgtaaac atcaaaaaac aacttgagat 1860

gttggcaaga atgaaagtca cccactaccg gtttgctctg gattgggcct cggtcttcc 1920

cactggcaac ctgtccgcgg tgaaccgaca ggccctgagg tactacaggt gcgtggtcag 1980

tgaggggctg aagcttggca tctccgcgat ggtcacctg tattatccga cccacgccca 2040

415

cctaggcctc ccgagcctc tgttgcatgc cgacgggtgg ctgaacccat cgacggccga 2100

ggccttccag gcctacgctg ggctgtgctt ccaggagctg ggggacctgg tgaagctctg 2160

gatcaccatc aacgagccta acccggctaag tgacatctac aaccgctctg gcaacgacac 2220

ctacgggggcg gcgcacaacc tgctggtggc ccacgccctg gcctggcgcc tctacgaccg 2280

gcagttcagg ccctcacagc gcgggggccgt gtcgctgtcg ctgcacgcgg actgggcgga 2340

acccgccaac ccctatgctg actcgcactg gagggcggcc gagcgcttcc tgcagttcga 2400

gatcgcctgg ttcgccgagc cgctcttcaa gaccggggac tacccccgcgg ccatgaggga 2460

atacattgcc tccaagcacc gacgggggct ttccagctcg gccctgccgc gcctcacccga 2520

ggccgaaagg aggctgctca agggcacggt cgacttctgc gcgctcaacc acttcaccac 2580

taggttcgtg atgcacgagc agctggccgg cagccgctac gactcggaca gggacatcca 2640

gtttctgcag gacatcaccc gcctgagctc ccccacgcgc ctggctgtga ttcctgggg 2700

ggtgcgcaag ctgctgcggt gggtccggag gaactacggc gacatggaca tttacatcac 2760

cgccagtggc atcgacgacc aggctctgga ggatgaccgg ctccgaagt actacctagg 2820

gaagtacctt caggaggtgc tgaaagcata cctgattgat aaagtcagaa tcaaaggcta 2880

ttatgcattc aaactggctg aagagaaatc taaacccaga tttggattct tcacatctga 2940

ttttaaagct aaatcctcaa tacaatttta caacaaagtg atcagcagca ggggcttccc 3000

ttttgagaac agtagttcta gatgcagtca gacccaagaa aatacagagt gcactgtctg 3060

cttattcctt gtgcagaaga aaccactgat attcctgggt tgttgcttct tctccacctt 3120

ggttctactc ttatcaattg ccatttttca aaggcagaag agaagaaagt tttggaaagc 3180

aaaaaactta caacacatac cattaaagaa aggcaagaga gttgttagct aaactgatct 3240

gtctgcatga tagacagttt aaaaattcat cccagttcc 3279

<210> 4

<211> 1044

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Met Lys Pro Gly Cys Ala Ala Gly Ser Pro Gly Asn Glu Trp Ile Phe
1 5 10 15

Phe Ser Thr Asp Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Arg Asn Thr Met Ser Asn
20 25 30

Gly Gly Leu Gln Arg Ser Val Ile Leu Ser Ala Leu Ile Leu Leu Arg
35 40 45

Ala Val Thr Gly Phe Ser Gly Asp Gly Arg Ala Ile Trp Ser Lys Asn
50 55 60

Pro Asn Phe Thr Pro Val Asn Glu Ser Gln Leu Phe Leu Tyr Asp Thr
65 70 75 80

Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala Leu Gln Val
85 90 95

Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile Trp Asp His
100 105 110

Phe Ile His Thr His Leu Lys Asn Val Ser Ser Thr Asn Gly Ser Ser
115 120 125

Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu Asp Phe Ile
130 135 140

Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg Leu Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln Tyr Tyr Ser
165 170 175

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Val Leu Arg Asn Ile Glu Pro Ile Val Thr
180 185 190

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Leu Ala Leu Gln Glu Lys Tyr Gly Gly
195 200 205
Trp Lys Asn Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr
210 215 220
Cys Phe Gln Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His
225 230 235 240
Asn Pro Tyr Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala
245 250 255
Pro Gly Glu Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn
260 265 270
Leu Ile Lys Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe
275 280 285
Arg Pro His Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp
290 295 300
Ile Glu Pro Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln
305 310 315 320
Gln Ser Met Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly
325 330 335
Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
340 345 350
Pro Ile Phe Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp
355 360 365
Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr
370 375 380

Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu
385 390 395 400
Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu
405 410 415
Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala
420 425 430
Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg
435 440 445
Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp
450 455 460
Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
465 470 475 480
Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala
485 490 495
His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu
500 505 510
Ser Thr Pro Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly
515 520 525
Val Thr Glu Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln
530 535 540
Phe Ser Asp Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu
545 550 555 560
Leu His Arg Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys
565 570 575

Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met
580 585 590
Lys Val Thr His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro
595 600 605
Thr Gly Asn Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg
610 615 620
Cys Val Val Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr
625 630 635 640
Leu Tyr Tyr Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu
645 650 655
His Ala Asp Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala
660 665 670
Tyr Ala Gly Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp
675 680 685
Ile Thr Ile Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser
690 695 700
Gly Asn Asp Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala
705 710 715 720
Leu Ala Trp Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly
725 730 735
Ala Val Ser Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro
740 745 750
Tyr Ala Asp Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu
755 760 765

Ile Ala Trp Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala
770 775 780
Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser
785 790 795 800
Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly
805 810 815
Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met
820 825 830
His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln
835 840 845
Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val
850 855 860
Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr
865 870 875 880
Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala
885 890 895
Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln
900 905 910
Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr
915 920 925
Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe
930 935 940
Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys
945 950 955 960

#921

Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys
965 970 975

Ser Gln Thr Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val
980 985 990

Gln Lys Lys Pro Leu Ile Phe Leu Gly Cys Cys Phe Phe Ser Thr Leu
995 1000 1005

Val Leu Leu Leu Ser Ile Ala Ile Phe Gln Arg Gln Lys Arg Arg
1010 1015 1020

Lys Phe Trp Lys Ala Lys Asn Leu Gln His Ile Pro Leu Lys Lys
1025 1030 1035

Gly Lys Arg Val Val Ser
1040

<210> 5

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala
1 5 10 15

Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile
20 25 30

Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg
35 40 45

Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr
50 55 60

H22

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

H23

Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys
260 265 270

Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu
275 280 285

Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys
290 295 300

Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe
305 310 315 320

Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn
325 330 335

Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln
340 345 350

Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
355 360 365

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr
370 375 380

Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala
385 390 395 400

Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg
405 410 415

Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu
420 425 430

Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly
435 440 445

Phe

<210> 6

<211> 437

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 6

Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
1 5 10 15

Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
20 25 30

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
35 40 45

Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro
50 55 60

Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
85 90 95

His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
100 105 110

Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
115 120 125

Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
130 135 140

Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
145 150 155 160

Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
165 170 175
Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
180 185 190
Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
195 200 205
Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
210 215 220
Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
225 230 235 240
Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
245 250 255
Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
260 265 270
Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
275 280 285
Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
290 295 300
Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
305 310 315 320
Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu
325 330 335
Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met
340 345 350

Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp
355 360 365
Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys
370 375 380
Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser
385 390 395 400
Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala
405 410 415
Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile
420 425 430
Asp Ser Asn Gly Phe
435

<210> 7
<211> 949
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 7

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



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

Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
260 265 270
Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
275 280 285
Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
290 295 300
Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305 310 315 320
Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
325 330 335
Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
340 345 350
Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
355 360 365
Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
370 375 380
Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385 390 395 400
Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
405 410 415
Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
420 425 430
Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
435 440 445

Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
450 455 460
Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465 470 475 480
Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
485 490 495
Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
500 505 510
Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
515 520 525
Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
530 535 540
Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545 550 555 560
Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
565 570 575
Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
580 585 590
Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
595 600 605
Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
610 615 620
Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625 630 635 640

Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
645 650 655
Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
660 665 670
Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
675 680 685
Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
690 695 700
Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720
Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735
Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750
Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765
Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780
Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800
Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815
Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu
945

<210> 8

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 8

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 9

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Arg Arg Leu Arg Ala
20 25

<210> 10

<211> 45

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 10

ggaggtggag gttcaggagg tggaggttca ggaggtggag gttca 45

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 1

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

Gly

1

<210> 14

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

Gly Gly

1

<210> 15

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 15

Gly Ser

1

<210> 16

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 16

Gly Gly Ser

1

<210> 17

<211> 1

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 17

Ala

1

<210> 18

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 18

Ala Ala

1

<210> 19

<211> 1228

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser
115 120 125

Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val
130 135 140

Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly
145 150 155 160

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190

His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205

Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220

Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240

Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270

Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285

Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335

Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365

Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380
Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400
Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415
Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430
Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445
Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460
Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480
Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495
Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510
Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525
Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540
Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560

Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575
Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590
Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605
Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620
Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640
Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655
Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670
Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685
Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700
Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720
Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735
Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750

Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765

Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780

Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800

Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815

Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830

Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845

Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860

Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880

Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895

Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910

Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940

Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960
Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975
His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
980 985 990
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu
995 1000 1005
Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr
1010 1015 1020
Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val
1025 1030 1035
Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg
1040 1045 1050
Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
1055 1060 1065
Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His
1070 1075 1080
Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu
1085 1090 1095
Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
1100 1105 1110
Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro
1115 1120 1125

Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu
1130 1135 1140
Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala
1145 1150 1155
Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg
1160 1165 1170
Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro
1175 1180 1185
Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val
1190 1195 1200
Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
1205 1210 1215
Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1220 1225

<210> 20
<211> 1220
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 20

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15
Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln
20 25 30
Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu
35 40 45

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

443

Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly
245 250 255
Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His
260 265 270
Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile
275 280 285
Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
290 295 300
Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305 310 315 320
Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
325 330 335
Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
340 345 350
Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
355 360 365
Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
370 375 380
Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385 390 395 400
Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
405 410 415
Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
420 425 430

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
435 440 445
Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
450 455 460
Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
465 470 475 480
Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
485 490 495
Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
500 505 510
Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
515 520 525
Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
530 535 540
His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg
545 550 555 560
Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu
565 570 575
Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala
580 585 590
Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu
595 600 605
Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr
610 615 620

Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro
625 630 635 640
Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu
645 650 655
Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His
660 665 670
Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
675 680 685
Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
690 695 700
Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
705 710 715 720
Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
725 730 735
Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
740 745 750
Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
755 760 765
Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
770 775 780
Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
785 790 795 800
Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
805 810 815

Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
820 825 830
Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
835 840 845
Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
850 855 860
Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
865 870 875 880
Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
885 890 895
Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
900 905 910
Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
915 920 925
Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
930 935 940
Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
945 950 955 960
Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser
965 970 975
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
980 985 990
Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu
995 1000 1005

Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
1010 1015 1020
Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile
1025 1030 1035
Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val
1040 1045 1050
Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg
1055 1060 1065
Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg
1070 1075 1080
Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
1085 1090 1095
Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
1100 1105 1110
Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser
1115 1120 1125
Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro
1130 1135 1140
Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro
1145 1150 1155
Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala
1160 1165 1170
Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
1175 1180 1185

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr
1190 1195 1200

His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys
1205 1210 1215

Phe Ile
1220

<210> 21

<211> 762

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp
65 70 75 80

Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His
85 90 95

Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly
100 105 110

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

Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335
Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350
Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365
Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380
Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400
Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415
Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430
Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445
Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460
Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480
Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495

Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510
Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
515 520 525
Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly
530 535 540
Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn
545 550 555 560
Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro
565 570 575
His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly
580 585 590
Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp
595 600 605
Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys
610 615 620
Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser
625 630 635 640
Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
645 650 655
Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg
660 665 670
Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His
675 680 685

Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu
690 695 700

Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
705 710 715 720

Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly
725 730 735

Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro
740 745 750

Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
755 760

<210> 22

<211> 752

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro
20 25 30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala
35 40 45

Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln
50 55 60

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg
65 70 75 80

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

Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
275 280 285
Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
290 295 300
Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
305 310 315 320
Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
325 330 335
Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
340 345 350
Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
355 360 365
Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
370 375 380
Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
385 390 395 400
Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
405 410 415
Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
420 425 430
Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
435 440 445
Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
450 455 460

Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
465 470 475 480
Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
485 490 495
Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly
500 505 510
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn
515 520 525
Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr
530 535 540
Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
545 550 555 560
His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile
565 570 575
Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg
580 585 590
Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr
595 600 605
Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly
610 615 620
Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
625 630 635 640
Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser
645 650 655

Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr
660 665 670

Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg
675 680 685

Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro
690 695 700

Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met
705 710 715 720

Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
725 730 735

Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
740 745 750

<210> 23

<211> 1215

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Arg
20 25 30

Ala Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro
35 40 45

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly
50 55 60

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

Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270
Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285
Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300
Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335
Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350
Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365
Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380
Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400
Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415
Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430
Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445

Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460
Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480
Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495
Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510
Gln Pro Leu Glu Gly Ser Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala
515 520 525
Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His Gly
530 535 540
Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala Pro
545 550 555 560
Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro
565 570 575
Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val
580 585 590
Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg
595 600 605
Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val
610 615 620
Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu
625 630 635 640

460

Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu
645 650 655

Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu
660 665 670

Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly
675 680 685

Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala
690 695 700

Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser
705 710 715 720

Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala
725 730 735

Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly
740 745 750

Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met
755 760 765

Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu
770 775 780

Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser
785 790 795 800

Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu
805 810 815

Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly
820 825 830

Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln
835 840 845

Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu
850 855 860

Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser
865 870 875 880

Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys
885 890 895

Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val
900 905 910

Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg
915 920 925

Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln
930 935 940

Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
945 950 955 960

Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Glu Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
965 970 975

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala
980 985 990

Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr
995 1000 1005

Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly
1010 1015 1020

His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met
1025 1030 1035
Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met
1040 1045 1050
Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
1055 1060 1065
Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr
1070 1075 1080
Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe
1085 1090 1095
Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met
1100 1105 1110
Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile
1115 1120 1125
Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln
1130 1135 1140
Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys
1145 1150 1155
Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu
1160 1165 1170
Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
1175 1180 1185
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr
1190 1195 1200

Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile

1205 1210 1215

<210> 24

<211> 1189

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

Met Pro Ala Ser Ala Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser

1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Gly Arg Arg Leu Pro

20 25 30

Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala

35 40 45

Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln

50 55 60

Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg

65 70 75 80

Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys

85 90 95

Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met

100 105 110

His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala
145 150 155 160
Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala
165 170 175
Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu
180 185 190
Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp
195 200 205
Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly
210 215 220
His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu
225 230 235 240
Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala
245 250 255
Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val
260 265 270
Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile
275 280 285
Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln
290 295 300
Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu
305 310 315 320
Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile
325 330 335

Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu
340 345 350
Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln
355 360 365
Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys
370 375 380
Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
385 390 395 400
Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln
405 410 415
Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn
420 425 430
Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg
435 440 445
Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser
450 455 460
Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro
465 470 475 480
Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu
485 490 495
Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu Gly Thr Phe Pro Cys Asp
500 505 510
Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu
515 520 525

Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser
530 535 540
Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser
545 550 555 560
Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln
565 570 575
Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile
580 585 590
Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr
595 600 605
Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val
610 615 620
Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu
625 630 635 640
Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe
645 650 655
Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys
660 665 670
Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser
675 680 685
Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr
690 695 700
Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu
705 710 715 720

Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys
725 730 735
Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu
740 745 750
Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu
755 760 765
Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys
770 775 780
Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr
785 790 795 800
Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp
805 810 815
Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro
820 825 830
Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp
835 840 845
Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly
850 855 860
Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr
865 870 875 880
Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
885 890 895
Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala
900 905 910

Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys
915 920 925

Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Gly
930 935 940

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
945 950 955 960

Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly
965 970 975

Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln
980 985 990

Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr
995 1000 1005

Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile
1010 1015 1020

Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly
1025 1030 1035

Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe
1040 1045 1050

Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro
1055 1060 1065

Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe
1070 1075 1080

Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
1085 1090 1095

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg
1100 1105 1110
Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu
1115 1120 1125
Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser
1130 1135 1140
Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala
1145 1150 1155
Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His
1160 1165 1170
Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe
1175 1180 1185
Ile

<210> 25
<211> 1219
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 25
Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15
Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30
Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

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

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Glu Pro
260 265 270
Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro Ala Pro
275 280 285
Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe Leu Trp
290 295 300
Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln Gln His
305 310 315 320
Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro Leu Ala
325 330 335
Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser
340 345 350
Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn
355 360 365
Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr
370 375 380
Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly
385 390 395 400
Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg
405 410 415
Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp
420 425 430

Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala
435 440 445
Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe
450 455 460
Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val
465 470 475 480
Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly
485 490 495
Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His
500 505 510
Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly
515 520 525
Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg
530 535 540
Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val
545 550 555 560
Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu
565 570 575
Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser
580 585 590
Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe
595 600 605
Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg
610 615 620

Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu
625 630 635 640
Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val
645 650 655
Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys
660 665 670
Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp
675 680 685
Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His
690 695 700
Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser
705 710 715 720
Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys
725 730 735
Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu
740 745 750
Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr
755 760 765
Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr
770 775 780
Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val
785 790 795 800
Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln
805 810 815

Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe
820 825 830

Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val
835 840 845

Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val
850 855 860

Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro
865 870 875 880

Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn
885 890 895

Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln
900 905 910

Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr
915 920 925

Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His
930 935 940

Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn
945 950 955 960

Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys
965 970 975

Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe
980 985 990

Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro
995 1000 1005

Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu
1010 1015 1020
Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
1025 1030 1035
Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
1040 1045 1050
Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln
1055 1060 1065
Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala
1070 1075 1080
Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe
1085 1090 1095
Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp
1100 1105 1110
Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met
1115 1120 1125
Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly
1130 1135 1140
Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
1145 1150 1155
Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
1160 1165 1170
Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn
1175 1180 1185

Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu
1190 1195 1200
Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser
1205 1210 1215
Leu

<210> 26
<211> 700
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 26

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

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

Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
305 310 315 320
Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
325 330 335
Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
340 345 350
Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
355 360 365
Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
370 375 380
Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
385 390 395 400
Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
405 410 415
Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
420 425 430
Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
435 440 445
Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
450 455 460
Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
465 470 475 480
Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
485 490 495

Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
500 505 510
Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
515 520 525
Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
530 535 540
Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
545 550 555 560
Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
565 570 575
His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
580 585 590
Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
595 600 605
Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
610 615 620
Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625 630 635 640
Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
645 650 655
Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670
Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685

Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe

690 695 700

<210> 27

<211> 688

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 27

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val

1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu

20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg

35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala

50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala

65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met

85 90 95

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

100 105 110

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His

115 120 125

Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala

130 135 140

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160
Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175
His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190
Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
245 250 255
Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
260 265 270
Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
275 280 285
Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
290 295 300
Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
305 310 315 320
Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
325 330 335

Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
340 345 350
Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
355 360 365
Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
370 375 380
Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
385 390 395 400
Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
405 410 415
Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
420 425 430
Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
435 440 445
Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
450 455 460
Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
465 470 475 480
Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
485 490 495
Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
500 505 510
Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
515 520 525

Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
530 535 540
Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
545 550 555 560
Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
565 570 575
Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
580 585 590
Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
595 600 605
Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
610 615 620
Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
625 630 635 640
Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
645 650 655
Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
660 665 670
Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
675 680 685

<210> 28

<211> 1149

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 28

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gln Gly Thr Phe Pro
245 250 255
Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly
260 265 270
Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr
275 280 285
His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro
290 295 300
Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser
305 310 315 320
Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu
325 330 335
Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro
340 345 350
Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg
355 360 365
Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr
370 375 380

Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly
385 390 395 400
Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu
405 410 415
Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp
420 425 430
Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala
435 440 445
Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn
450 455 460
Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe
465 470 475 480
Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp
485 490 495
Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys
500 505 510
Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp
515 520 525
Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro
530 535 540
Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe
545 550 555 560
Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro
565 570 575

His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu
580 585 590
Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu
595 600 605
Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr
610 615 620
Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys
625 630 635 640
Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp
645 650 655
Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr
660 665 670
Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala
675 680 685
Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Gln Gly Thr Phe
690 695 700
Pro Asp Gly Phe Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu
705 710 715 720
Gly Gly Trp Gln Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe
725 730 735
Thr His His Pro Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu
740 745 750
Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala
755 760 765

Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu
770 775 780
Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu
785 790 795 800
Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr
805 810 815
Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val
820 825 830
Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly
835 840 845
Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu
850 855 860
Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile
865 870 875 880
Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu
885 890 895
Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His
900 905 910
Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser
915 920 925
Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His
930 935 940
Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln
945 950 955 960

Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile
965 970 975

Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu
980 985 990

Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp
995 1000 1005

Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu
1010 1015 1020

Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg
1025 1030 1035

Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile
1040 1045 1050

Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg
1055 1060 1065

Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
1070 1075 1080

Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr
1085 1090 1095

Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr
1100 1105 1110

Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp
1115 1120 1125

Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu
1130 1135 1140

Ile Glu Lys Asn Gly Phe

1145

<210> 29

<211> 1125

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 29

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160
Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175
His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190
Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile Gly Thr Phe Pro Cys
245 250 255
Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr
260 265 270
Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His
275 280 285
Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys
290 295 300
Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu
305 310 315 320
Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu
325 330 335

Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln
340 345 350

Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro
355 360 365

Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg
370 375 380

Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala
385 390 395 400

Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val
405 410 415

Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr
420 425 430

Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val
435 440 445

Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala
450 455 460

Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala
485 490 495

Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp
500 505 510

Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu
515 520 525

Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr
530 535 540
Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn
545 550 555 560
Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser
565 570 575
Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn
580 585 590
Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn
595 600 605
Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr
610 615 620
Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp
625 630 635 640
Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr
645 650 655
Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro
660 665 670
Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
675 680 685
Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile
690 695 700
Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu
705 710 715 720

Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val
725 730 735
Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro
740 745 750
Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser
755 760 765
Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn
770 775 780
His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg
785 790 795 800
Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn
805 810 815
Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro
820 825 830
Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu
835 840 845
Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr
850 855 860
Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala
865 870 875 880
Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly
885 890 895
Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro
900 905 910

Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp
915 920 925
Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp
930 935 940
Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr
945 950 955 960
Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu
965 970 975
Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp
980 985 990
Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile
995 1000 1005
Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly
1010 1015 1020
Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu
1025 1030 1035
Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
1040 1045 1050
Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
1055 1060 1065
Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly
1070 1075 1080
Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly
1085 1090 1095

Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met
1100 1105 1110

Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe
1115 1120 1125

<210> 30

<211> 2157

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 30

Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys
1 5 10 15

Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys
20 25 30

Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys
35 40 45

Cys Cys Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr
50 55 60

Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys
65 70 75 80

Thr Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Ala Cys
85 90 95

Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala
100 105 110

Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly
115 120 125

Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr
130 135 140
Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly
180 185 190
Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly
195 200 205
Gly Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly
210 215 220
Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ala
225 230 235 240
Thr Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly
245 250 255
Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Cys Cys Cys Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Thr Ala Cys Thr
275 280 285
Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Cys
290 295 300
Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys
305 310 315 320

Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
325 330 335
Thr Gly Cys Gly Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Thr Ala Gly
340 345 350
Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Ala
355 360 365
Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Cys
370 375 380
Cys Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly
385 390 395 400
Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys
405 410 415
Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys
420 425 430
Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly
435 440 445
Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala
450 455 460
Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr
465 470 475 480
Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Ala Cys Gly Thr Ala Thr Gly Gly
485 490 495
Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr
500 505 510

Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Gly
515 520 525
Gly Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys
530 535 540
Thr Cys Gly Gly Ala Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys
545 550 555 560
Ala Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly
565 570 575
Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Gly Cys
580 585 590
Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala
595 600 605
Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly
610 615 620
Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys
625 630 635 640
Cys Thr Gly Cys Gly Cys Ala Thr Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly
645 650 655
Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly
660 665 670
Cys Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys
675 680 685
Gly Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Gly
690 695 700



Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Cys Gly Cys
705 710 715 720
Thr Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys
725 730 735
Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala
740 745 750
Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly
755 760 765
Cys Ala Thr Gly Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
770 775 780
Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys
785 790 795 800
Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly Ala
805 810 815
Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Ala Gly
820 825 830
Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly
835 840 845
Ala Thr Gly Gly Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Thr Ala
850 855 860
Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys
865 870 875 880
Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys
885 890 895

Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala
900 905 910
Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly
915 920 925
Ala Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys
930 935 940
Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr
945 950 955 960
Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Thr Gly
965 970 975
Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly
980 985 990
Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala
995 1000 1005
Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr
1010 1015 1020
Gly Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Cys Thr
1025 1030 1035
Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr
1040 1045 1050
Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr
1055 1060 1065
Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala
1070 1075 1080

502

Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys
1085 1090 1095
Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Thr Ala
1100 1105 1110
Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys
1115 1120 1125
Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys
1130 1135 1140
Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly
1145 1150 1155
Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Gly
1160 1165 1170
Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala
1175 1180 1185
Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr
1190 1195 1200
Cys Cys Ala Cys Gly Thr Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Gly
1205 1210 1215
Cys Thr Thr Thr Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala
1220 1225 1230
Thr Cys Thr Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Gly Thr Ala Cys Ala
1235 1240 1245
Thr Ala Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys
1250 1255 1260

503

Ala Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr
1265 1270 1275

Thr Thr Cys Thr Ala Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Gly Ala Cys
1280 1285 1290

Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Ala Ala Cys
1295 1300 1305

Ala Thr Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Gly
1310 1315 1320

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly
1325 1330 1335

Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Thr Cys
1340 1345 1350

Thr Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly Gly Thr Thr
1355 1360 1365

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr
1370 1375 1380

Gly Cys Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Thr Thr Cys
1385 1390 1395

Thr Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys
1400 1405 1410

Ala Thr Cys Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys
1415 1420 1425

Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1430 1435 1440

Ala Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys
1445 1450 1455
Thr Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Thr Thr
1460 1465 1470
Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys
1475 1480 1485
Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
1490 1495 1500
Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Gly Thr
1505 1510 1515
Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Cys
1520 1525 1530
Ala Gly Gly Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly
1535 1540 1545
Thr Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala
1550 1555 1560
Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys
1565 1570 1575
Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Thr Thr Gly Ala Thr Cys
1580 1585 1590
Thr Ala Thr Ala Thr Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys
1595 1600 1605
Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Cys
1610 1615 1620

Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys
1625 1630 1635
Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr
1640 1645 1650
Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Cys
1655 1660 1665
Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Ala
1670 1675 1680
Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly
1685 1690 1695
Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys
1700 1705 1710
Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly
1715 1720 1725
Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys
1730 1735 1740
Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Thr Gly Gly Ala
1745 1750 1755
Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Thr
1760 1765 1770
Ala Ala Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Gly Gly
1775 1780 1785
Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala
1790 1795 1800

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala
1805 1810 1815
Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr
1820 1825 1830
Cys Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr
1835 1840 1845
Gly Gly Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys
1850 1855 1860
Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Ala
1865 1870 1875
Thr Gly Thr Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Thr Thr
1880 1885 1890
Cys Thr Thr Gly Thr Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala
1895 1900 1905
Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr
1910 1915 1920
Thr Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys
1925 1930 1935
Thr Thr Gly Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Gly Cys
1940 1945 1950
Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly
1955 1960 1965
Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Ala Ala
1970 1975 1980

Cys Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys
1985 1990 1995

Thr Thr Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr
2000 2005 2010

Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Gly Thr Ala Ala
2015 2020 2025

Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Ala Thr Ala Thr Gly Thr
2030 2035 2040

Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Cys
2045 2050 2055

Thr Thr Ala Cys Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Cys
2060 2065 2070

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Thr Ala Thr Thr Thr
2075 2080 2085

Ala Thr Gly Thr Ala Thr Gly Thr Ala Ala Gly Thr Gly Ala Gly
2090 2095 2100

Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Gly Thr Ala Thr Ala Thr
2105 2110 2115

Thr Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr
2120 2125 2130

Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
2135 2140 2145

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
2150 2155

<210> 31

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 31

Met Arg Ser Gly Cys Val Val Val His Val Trp Ile Leu Ala Gly Leu
1 5 10 15

Trp Leu Ala Val Ala Gly Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro
20 25 30

His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
35 40 45

Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
50 55 60

Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
85 90 95

Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
100 105 110

Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
115 120 125

Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
130 135 140

Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
145 150 155 160

309

Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
165 170 175
Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
180 185 190
Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
195 200 205
Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
210 215

<210> 32
<211> 940
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 32

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Thr Cys
1 5 10 15
Cys Ala Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
20 25 30
Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys
35 40 45
Cys Thr Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr
50 55 60
Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly
65 70 75 80
Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys
85 90 95

Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
100 105 110
Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr
115 120 125
Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly
130 135 140
Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly
145 150 155 160
Ala Cys Gly Ala Gly Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Ala
165 170 175
Gly Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly
180 185 190
Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
195 200 205
Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys
210 215 220
Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Cys
225 230 235 240
Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys
245 250 255
Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly
260 265 270
Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly
275 280 285

511

Cys Gly Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly
290 295 300
Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys
305 310 315 320
Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly
325 330 335
Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala
340 345 350
Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys
355 360 365
Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala
370 375 380
Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala
385 390 395 400
Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly
405 410 415
Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly
420 425 430
Gly Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala
435 440 445
Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly
450 455 460
Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
465 470 475 480

512

Thr Ala Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr
485 490 495
Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly
500 505 510
Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly
515 520 525
Cys Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr
530 535 540
Ala Cys Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys
545 550 555 560
Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys
565 570 575
Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
580 585 590
Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Ala
595 600 605
Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys
610 615 620
Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr
625 630 635 640
Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Gly Gly
645 650 655
Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Ala Cys Thr Cys
660 665 670

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala
675 680 685
Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys
690 695 700
Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
705 710 715 720
Thr Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala
725 730 735
Thr Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala
740 745 750
Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
755 760 765
Thr Ala Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys
770 775 780
Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr
785 790 795 800
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr
805 810 815
Thr Thr Ala Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
820 825 830
Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala
835 840 845
Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly Ala
850 855 860

514

Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly
865 870 875 880
Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
885 890 895
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
900 905 910
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
915 920 925
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
930 935 940

<210> 33

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 33

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

510

Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln Ile Leu Gly Val
85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly
100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His Gly Leu Pro Leu
130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly
145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu
165 170 175

Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val Gly Ser Ser Asp
180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala
195 200 205

Ser

<210> 34

<211> 3018

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 34

Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15

Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Gly Gly Ala Thr Cys Cys
20 25 30
Thr Cys Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly
35 40 45
Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly
65 70 75 80
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala
85 90 95
Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr
100 105 110
Cys Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys
115 120 125
Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala
130 135 140
Cys Gly Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly
145 150 155 160
Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys
165 170 175
Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly
180 185 190
Thr Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Cys Gly Thr
195 200 205

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys
210 215 220
Ala Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys
225 230 235 240
Thr Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Thr Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
260 265 270
Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala
275 280 285
Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr
290 295 300
Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr
305 310 315 320
Gly Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys Gly
325 330 335
Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Thr
340 345 350
Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly
355 360 365
Ala Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly
370 375 380
Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr
385 390 395 400

Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys
405 410 415
Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala
420 425 430
Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Ala Ala
435 440 445
Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Cys
450 455 460
Thr Ala Thr Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala
465 470 475 480
Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala
485 490 495
Cys Cys Ala Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys
500 505 510
Gly Gly Gly Thr Ala Cys Gly Ala Cys Gly Thr Cys Thr Ala Cys Cys
515 520 525
Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala Thr Cys Ala
530 535 540
Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly
545 550 555 560
Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly
565 570 575
Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Thr
580 585 590

Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Ala Cys
595 600 605
Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys
610 615 620
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys
625 630 635 640
Cys Cys Thr Ala Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys
645 650 655
Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys
660 665 670
Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys
675 680 685
Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly
690 695 700
Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly
705 710 715 720
Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys
725 730 735
Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys
740 745 750
Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Cys
755 760 765
Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly Cys
770 775 780

520

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly
785 790 795 800
Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Thr
805 810 815
Thr Ala Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly
820 825 830
Cys Gly Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly
835 840 845
Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly
850 855 860
Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly
865 870 875 880
Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
885 890 895
Ala Thr Cys Thr Ala Gly Gly Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala
900 905 910
Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Ala
915 920 925
Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala
930 935 940
Cys Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Gly
945 950 955 960
Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys
965 970 975

Gly Thr Thr Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ala Ala
980 985 990
Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Gly
995 1000 1005
Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly Cys
1010 1015 1020
Thr Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr
1025 1030 1035
Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr
1040 1045 1050
Gly Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr
1055 1060 1065
Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Thr
1070 1075 1080
Gly Gly Gly Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr
1085 1090 1095
Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala
1100 1105 1110
Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala
1115 1120 1125
Thr Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala
1130 1135 1140
Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr
1145 1150 1155

522

Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly
1160 1165 1170

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys
1175 1180 1185

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr
1190 1195 1200

Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr
1205 1210 1215

Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Cys Ala Cys Thr
1220 1225 1230

Thr Thr Thr Ala Ala Gly Cys Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala
1235 1240 1245

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
1250 1255 1260

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly
1265 1270 1275

Thr Gly Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys
1280 1285 1290

Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly
1295 1300 1305

Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Thr
1310 1315 1320

Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly
1325 1330 1335

Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr
1340 1345 1350
Ala Thr Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Ala Gly
1355 1360 1365
Ala Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala Cys
1370 1375 1380
Thr Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Gly Ala Gly Thr Gly Thr Gly
1385 1390 1395
Cys Ala Ala Ala Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala
1400 1405 1410
Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys
1415 1420 1425
Ala Ala Gly Thr Thr Gly Ala Thr Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala
1430 1435 1440
Cys Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr
1445 1450 1455
Cys Gly Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Gly Cys
1460 1465 1470
Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly
1475 1480 1485
Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly
1490 1495 1500
Thr Gly Gly Thr Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Ala
1505 1510 1515

524

Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Gly Ala
1520 1525 1530
Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Thr Gly Cys Thr Gly Ala
1535 1540 1545
Ala Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Cys
1550 1555 1560
Ala Thr Ala Ala Thr Ala Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Ala
1565 1570 1575
Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr
1580 1585 1590
Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr
1595 1600 1605
Cys Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly
1610 1615 1620
Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
1625 1630 1635
Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys
1640 1645 1650
Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala
1655 1660 1665
Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Ala Cys
1670 1675 1680
Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly
1685 1690 1695

Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr
1700 1705 1710
Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr
1715 1720 1725
Ala Ala Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
1730 1735 1740
Thr Thr Thr Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Ala Cys
1745 1750 1755
Gly Ala Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys
1760 1765 1770
Thr Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Thr Thr Thr Thr Cys
1775 1780 1785
Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr
1790 1795 1800
Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly
1805 1810 1815
Ala Gly Gly Cys Ala Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly
1820 1825 1830
Gly Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr
1835 1840 1845
Thr Gly Ala Gly Thr Ala Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Thr
1850 1855 1860
Thr Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala
1865 1870 1875

526

Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala
1880 1885 1890

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly
1895 1900 1905

Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly
1910 1915 1920

Gly Gly Thr Thr Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr
1925 1930 1935

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Gly Thr
1940 1945 1950

Gly Thr Cys Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Ala
1955 1960 1965

Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly
1970 1975 1980

Gly Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1985 1990 1995

Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly
2000 2005 2010

Thr Thr Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Thr Gly Ala
2015 2020 2025

Ala Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Thr Gly
2030 2035 2040

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr
2045 2050 2055

Gly Thr Gly Gly Thr Cys Thr Cys Thr Ala Gly Gly Gly Cys Thr
2060 2065 2070
Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly
2075 2080 2085
Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Thr Thr Ala Gly Thr Thr Ala
2090 2095 2100
Ala Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Gly Gly Cys Thr
2105 2110 2115
Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr
2120 2125 2130
Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Ala
2135 2140 2145
Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Thr Ala Ala
2150 2155 2160
Ala Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Ala Cys Cys Cys Cys
2165 2170 2175
Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Thr Thr
2180 2185 2190
Cys Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys
2195 2200 2205
Cys Ala Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr
2210 2215 2220
Cys Thr Thr Thr Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys
2225 2230 2235

Thr Ala Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr
2240 2245 2250

Thr Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Gly
2255 2260 2265

Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr
2270 2275 2280

Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr
2285 2290 2295

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys
2300 2305 2310

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Cys Cys
2315 2320 2325

Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala
2330 2335 2340

Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Gly Gly Thr Thr Ala Thr Gly
2345 2350 2355

Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Cys
2360 2365 2370

Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr Thr Ala Cys Cys Thr Gly
2375 2380 2385

Ala Thr Gly Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala
2390 2395 2400

Ala Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Thr
2405 2410 2415

529

Thr Cys Cys Thr Ala Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala
2420 2425 2430
Gly Thr Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Ala Thr Ala
2435 2440 2445
Ala Thr Ala Gly Thr Ala Thr Ala Thr Ala Gly Cys Cys Ala Thr
2450 2455 2460
Gly Cys Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr
2465 2470 2475
Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr
2480 2485 2490
Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala
2495 2500 2505
Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala
2510 2515 2520
Ala Thr Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys
2525 2530 2535
Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr
2540 2545 2550
Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly
2555 2560 2565
Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Thr Ala Gly Thr Thr Gly
2570 2575 2580
Thr Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys
2585 2590 2595



Ala Ala Cys Ala Cys Thr Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly
2600 2605 2610
Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Cys
2615 2620 2625
Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Cys Thr
2630 2635 2640
Cys Cys Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr
2645 2650 2655
Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly
2660 2665 2670
Gly Cys Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr
2675 2680 2685
Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly
2690 2695 2700
Cys Cys Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr
2705 2710 2715
Thr Thr Ala Thr Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala
2720 2725 2730
Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr Thr
2735 2740 2745
Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr
2750 2755 2760
Thr Thr Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
2765 2770 2775

531

Ala Ala Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr
2780 2785 2790
Cys Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Thr Thr Ala Thr Cys Cys Thr
2795 2800 2805
Cys Thr Thr Thr Gly Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr
2810 2815 2820
Thr Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Thr Gly Thr Cys Gly Gly Ala
2825 2830 2835
Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala
2840 2845 2850
Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
2855 2860 2865
Ala Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys
2870 2875 2880
Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Thr
2885 2890 2895
Thr Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr
2900 2905 2910
Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr
2915 2920 2925
Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys
2930 2935 2940
Ala Thr Thr Cys Ala Thr Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr
2945 2950 2955

532

Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Gly
2960 2965 2970
Ala Thr Cys Thr Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala
2975 2980 2985
Thr Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Cys Ala Ala
2990 2995 3000
Thr Ala Thr Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr
3005 3010 3015

<210> 35

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 35

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

Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
100 105 110
Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125
Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
130 135 140
Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160
Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175
His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190
Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 36

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

534

<400> 36

Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
20 25 30

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
50 55 60

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80

Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
85 90 95

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

Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
115 120 125

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

Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145 150 155 160

Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
165 170 175

His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
180 185 190

Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
195 200 205

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240

Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 37

<211> 431

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 37

Tyr Asp Thr Phe Pro Lys Asn Phe Phe Trp Gly Ile Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15

Leu Gln Val Glu Gly Ser Trp Lys Lys Asp Gly Lys Gly Pro Ser Ile
20 25 30

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

Gly Ser Ser Asp Ser Tyr Ile Phe Leu Glu Lys Asp Leu Ser Ala Leu
50 55 60

Asp Phe Ile Gly Val Ser Phe Tyr Gln Phe Ser Ile Ser Trp Pro Arg
65 70 75 80

Leu Phe Pro Asp Gly Ile Val Thr Val Ala Asn Ala Lys Gly Leu Gln
85 90 95

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

Thr Ala Asp Phe Phe Ala Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro
290 295 300
Leu Asn Thr Met Ala Lys Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg
305 310 315 320
Glu Ala Leu Asn Trp Ile Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu
325 330 335
Ile Ala Glu Asn Gly Trp Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp
340 345 350
Thr Thr Ala Ile Tyr Met Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln
355 360 365
Ala Ile Arg Leu Asp Glu Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser
370 375 380
Leu Leu Asp Gly Phe Glu Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly
385 390 395 400
Leu Phe Tyr Val Asp Phe Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys
405 410 415
Ser Ser Ala His Tyr Tyr Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe
420 425 430

<210> 38
<211> 397
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 38
Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu
1 5 10 15

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

Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His
210 215 220
Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu
225 230 235 240
Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp Phe Cys Ala Leu Asn His Phe
245 250 255
Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp
260 265 270
Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser
275 280 285
Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg
290 295 300
Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser
305 310 315 320
Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr
325 330 335
Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys
340 345 350
Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser
355 360 365
Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser
370 375 380
Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser Ser Arg Gly Phe
385 390 395

<210> 39

<211> 946

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 39

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

Asp Thr Ile Ile Asp Ile Phe Asn Asp Tyr Ala Thr Tyr Cys Phe Gln
165 170 175
Met Phe Gly Asp Arg Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile His Asn Pro Tyr
180 185 190
Leu Val Ala Trp His Gly Tyr Gly Thr Gly Met His Ala Pro Gly Glu
195 200 205
Lys Gly Asn Leu Ala Ala Val Tyr Thr Val Gly His Asn Leu Ile Lys
210 215 220
Ala His Ser Lys Val Trp His Asn Tyr Asn Thr His Phe Arg Pro His
225 230 235 240
Gln Lys Gly Trp Leu Ser Ile Thr Leu Gly Ser His Trp Ile Glu Pro
245 250 255
Asn Arg Ser Glu Asn Thr Met Asp Ile Phe Lys Cys Gln Gln Ser Met
260 265 270
Val Ser Val Leu Gly Trp Phe Ala Asn Pro Ile His Gly Asp Gly Asp
275 280 285
Tyr Pro Glu Gly Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu Pro Ile Phe
290 295 300
Ser Glu Ala Glu Lys His Glu Met Arg Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
305 310 315 320
Phe Ser Phe Gly Pro Asn Asn Phe Lys Pro Leu Asn Thr Met Ala Lys
325 330 335
Met Gly Gln Asn Val Ser Leu Asn Leu Arg Glu Ala Leu Asn Trp Ile
340 345 350

542

Lys Leu Glu Tyr Asn Asn Pro Arg Ile Leu Ile Ala Glu Asn Gly Trp
355 360 365
Phe Thr Asp Ser Arg Val Lys Thr Glu Asp Thr Thr Ala Ile Tyr Met
370 375 380
Met Lys Asn Phe Leu Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Arg Leu Asp Glu
385 390 395 400
Ile Arg Val Phe Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Leu Asp Gly Phe Glu
405 410 415
Trp Gln Asp Ala Tyr Thr Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
420 425 430
Asn Ser Lys Gln Lys Glu Arg Lys Pro Lys Ser Ser Ala His Tyr Tyr
435 440 445
Lys Gln Ile Ile Arg Glu Asn Gly Phe Ser Leu Lys Glu Ser Thr Pro
450 455 460
Asp Val Gln Gly Gln Phe Pro Cys Asp Phe Ser Trp Gly Val Thr Glu
465 470 475 480
Ser Val Leu Lys Pro Glu Ser Val Ala Ser Ser Pro Gln Phe Ser Asp
485 490 495
Pro His Leu Tyr Val Trp Asn Ala Thr Gly Asn Arg Leu Leu His Arg
500 505 510
Val Glu Gly Val Arg Leu Lys Thr Arg Pro Ala Gln Cys Thr Asp Phe
515 520 525
Val Asn Ile Lys Lys Gln Leu Glu Met Leu Ala Arg Met Lys Val Thr
530 535 540

His Tyr Arg Phe Ala Leu Asp Trp Ala Ser Val Leu Pro Thr Gly Asn
545 550 555 560
Leu Ser Ala Val Asn Arg Gln Ala Leu Arg Tyr Tyr Arg Cys Val Val
565 570 575
Ser Glu Gly Leu Lys Leu Gly Ile Ser Ala Met Val Thr Leu Tyr Tyr
580 585 590
Pro Thr His Ala His Leu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Leu His Ala Asp
595 600 605
Gly Trp Leu Asn Pro Ser Thr Ala Glu Ala Phe Gln Ala Tyr Ala Gly
610 615 620
Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly Asp Leu Val Lys Leu Trp Ile Thr Ile
625 630 635 640
Asn Glu Pro Asn Arg Leu Ser Asp Ile Tyr Asn Arg Ser Gly Asn Asp
645 650 655
Thr Tyr Gly Ala Ala His Asn Leu Leu Val Ala His Ala Leu Ala Trp
660 665 670
Arg Leu Tyr Asp Arg Gln Phe Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ala Val Ser
675 680 685
Leu Ser Leu His Ala Asp Trp Ala Glu Pro Ala Asn Pro Tyr Ala Asp
690 695 700
Ser His Trp Arg Ala Ala Glu Arg Phe Leu Gln Phe Glu Ile Ala Trp
705 710 715 720
Phe Ala Glu Pro Leu Phe Lys Thr Gly Asp Tyr Pro Ala Ala Met Arg
725 730 735

Glu Tyr Ile Ala Ser Lys His Arg Arg Gly Leu Ser Ser Ser Ala Leu
740 745 750

Pro Arg Leu Thr Glu Ala Glu Arg Arg Leu Leu Lys Gly Thr Val Asp
755 760 765

Phe Cys Ala Leu Asn His Phe Thr Thr Arg Phe Val Met His Glu Gln
770 775 780

Leu Ala Gly Ser Arg Tyr Asp Ser Asp Arg Asp Ile Gln Phe Leu Gln
785 790 795 800

Asp Ile Thr Arg Leu Ser Ser Pro Thr Arg Leu Ala Val Ile Pro Trp
805 810 815

Gly Val Arg Lys Leu Leu Arg Trp Val Arg Arg Asn Tyr Gly Asp Met
820 825 830

Asp Ile Tyr Ile Thr Ala Ser Gly Ile Asp Asp Gln Ala Leu Glu Asp
835 840 845

Asp Arg Leu Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Tyr Leu Gln Glu Val Leu
850 855 860

Lys Ala Tyr Leu Ile Asp Lys Val Arg Ile Lys Gly Tyr Tyr Ala Phe
865 870 875 880

Lys Leu Ala Glu Glu Lys Ser Lys Pro Arg Phe Gly Phe Phe Thr Ser
885 890 895

Asp Phe Lys Ala Lys Ser Ser Ile Gln Phe Tyr Asn Lys Val Ile Ser
900 905 910

Ser Arg Gly Phe Pro Phe Glu Asn Ser Ser Ser Arg Cys Ser Gln Thr
915 920 925

Gln Glu Asn Thr Glu Cys Thr Val Cys Leu Phe Leu Val Gln Lys Lys
930 935 940

Pro Leu
945

<210> 40

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 40

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45

Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60

Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80

Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110

His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125

```
Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
    130                 135                 140
Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145                 150                 155                 160
Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
                165                 170                 175
Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
            180                 185                 190
His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
        195                 200                 205
Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
    210                 215                 220
Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
225                 230                 235                 240
Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
                245                 250                 255
Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
            260                 265                 270
Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
        275                 280                 285
Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
    290                 295                 300
Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305                 310                 315                 320
```

Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
325 330 335
Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
340 345 350
Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
355 360 365
Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
370 375 380
Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385 390 395 400
Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
405 410 415
Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
420 425 430
Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
435 440 445
Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
450 455 460
Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465 470 475 480
Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
485 490 495
Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
500 505 510

Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
515 520 525
Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
530 535 540
Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545 550 555 560
Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
565 570 575
Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
580 585 590
Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
595 600 605
Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
610 615 620
Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625 630 635 640
Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
645 650 655
Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
660 665 670
Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
675 680 685
Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
690 695 700

549

Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720
Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735
Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750
Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765
Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780
Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800
Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815
Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830
Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845
Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860
Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880
Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945 950 955 960

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
965 970 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
980 985 990

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
995 1000 1005

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
1025 1030 1035

Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
1040 1045 1050

Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
1055 1060 1065

Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
1070 1075 1080

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
1085 1090 1095

Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
1100 1105 1110

Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
1115 1120 1125

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
1130 1135 1140

Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
1145 1150 1155

Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
1160 1165 1170

Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
1175 1180 1185

Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1190 1195

<210> 41

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 41

Glu Pro Gly Asp Gly Ala Gln Thr Trp Ala Arg Phe Ser Arg Pro Pro
1 5 10 15

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Leu Phe Gln Gly Thr Phe Pro Asp Gly Phe
20 25 30

552

Leu Trp Ala Val Gly Ser Ala Ala Tyr Gln Thr Glu Gly Gly Trp Gln
35 40 45
Gln His Gly Lys Gly Ala Ser Ile Trp Asp Thr Phe Thr His His Pro
50 55 60
Leu Ala Pro Pro Gly Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala
65 70 75 80
Pro Ser Pro Leu Gln Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr
85 90 95
Asn Asn Val Phe Arg Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr
100 105 110
His Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser
115 120 125
Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu
130 135 140
Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His
145 150 155 160
Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn
165 170 175
Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg
180 185 190
His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr
195 200 205
Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile
210 215 220

553

Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
225 230 235 240
Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr
245 250 255
Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro
260 265 270
Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp
275 280 285
Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr
290 295 300
Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr
305 310 315 320
Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu
325 330 335
Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys
340 345 350
Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile
355 360 365
Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp
370 375 380
Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr
385 390 395 400
Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly
405 410 415

554

Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu
420 425 430
Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe
435 440 445
Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr
450 455 460
Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln
465 470 475 480
Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp
485 490 495
Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn
500 505 510
Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp
515 520 525
Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala
530 535 540
Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe
545 550 555 560
Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser
565 570 575
Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu
580 585 590
Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met
595 600 605

555

Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp
610 615 620
Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys
625 630 635 640
Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu
645 650 655
Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys
660 665 670
Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala
675 680 685
Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro
690 695 700
Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu
705 710 715 720
Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp
725 730 735
Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu
740 745 750
Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe
755 760 765
Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu
770 775 780
Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met
785 790 795 800

556

Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro
805 810 815

Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp
820 825 830

Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala
835 840 845

Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu
850 855 860

Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe
865 870 875 880

Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg
885 890 895

Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg
900 905 910

Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg
915 920 925

Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His
930 935 940

Thr Arg Lys Ser Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945 950 955 960

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Lys Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
965 970 975

Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
980 985 990

557

Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
995 1000 1005

Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu
1025 1030 1035

Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp
1040 1045 1050

Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr
1055 1060 1065

Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly
1070 1075 1080

Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr
1085 1090 1095

Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe
1100 1105 1110

Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
1115 1120 1125

Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met
1130 1135 1140

Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu
1145 1150 1155

Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly
1160 1165 1170

558

Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys
1175 1180 1185

Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
1190 1195

<210> 42

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 42

Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile
1 5 10 15

His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His
20 25 30

Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala
35 40 45

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
50 55 60

Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
65 70 75 80

Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
85 90 95

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

Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
115 120 125

Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
130 135 140
Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp
145 150 155 160
Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
165 170 175
Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
180 185 190
Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
195 200 205
Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
210 215 220
Lys Phe Ile
225

<210> 43
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 43

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

560

Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val
50 55 60
Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly
65 70 75 80
Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu
85 90 95
Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val
100 105 110
Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro
115 120 125
Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His
130 135 140
Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg His Thr Gln Ser Ala Glu Asp Asp
145 150 155 160
Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr
165 170 175
Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn
180 185 190
Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val
195 200 205
Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala
210 215 220
Lys Phe Ile
225

561

<210> 44

<211> 982

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 44

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

562

Ser Ala Gly Val Pro Asn Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu
165 170 175
Leu Glu Arg Leu Arg Glu Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr
180 185 190
His Trp Asp Leu Pro Gln Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala
195 200 205
Asn Arg Ala Leu Ala Asp His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe
210 215 220
Arg His Phe Gly Gly Gln Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro
225 230 235 240
Tyr Val Val Ala Trp His Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly
245 250 255
Ile Arg Gly Ser Pro Arg Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu
260 265 270
Leu Ala His Ala Lys Val Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro
275 280 285
Thr Gln Gly Gly Gln Val Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn
290 295 300
Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp
325 330 335
Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe
340 345 350

Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala
355 360 365
Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met
370 375 380
Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp
385 390 395 400
Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly
405 410 415
Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr
420 425 430
Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp
435 440 445
Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe
450 455 460
Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp
465 470 475 480
Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe
485 490 495
Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn
500 505 510
Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val
515 520 525
Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu
530 535 540

Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val
545 550 555 560
Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala
565 570 575
Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His
580 585 590
Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln
595 600 605
Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser
610 615 620
Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro
625 630 635 640
Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala
645 650 655
Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu
660 665 670
Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn
675 680 685
Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu
690 695 700
Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His
705 710 715 720
Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu
725 730 735

Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val
740 745 750
Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly
755 760 765
Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe
770 775 780
Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr
785 790 795 800
Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser
805 810 815
Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu
820 825 830
Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val
835 840 845
Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly
850 855 860
Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His
865 870 875 880
Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn
885 890 895
Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr
900 905 910
Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr
915 920 925

Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr
930 935 940
Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu
945 950 955 960
Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe
965 970 975
His Thr Arg Lys Ser Leu
980

<210> 45
<211> 974
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 45

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

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



Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp His Ser
290 295 300
Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp Phe Ala
305 310 315 320
Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys Asn Asn
325 330 335
Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys Phe Ile
340 345 350
Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr Leu Ser
355 360 365
Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu Ser Pro
370 375 380
Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn His Pro
385 390 395 400
Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr Thr Lys
405 410 415
Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile Met Glu
420 425 430
Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly Tyr Thr
435 440 445
Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr Ser Ile
450 455 460
Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys Met Leu
465 470 475 480

Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu Lys Asn
485 490 495
Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr Phe Pro
500 505 510
Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val Asp Thr
515 520 525
Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp Val His
530 535 540
His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys Lys Arg
545 550 555 560
Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile Ala Leu
565 570 575
Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp Trp Ala
580 585 590
Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr Ile Leu
595 600 605
Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn Ile Thr
610 615 620
Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly Leu Pro
625 630 635 640
Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr Ala Leu
645 650 655
Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gln Glu Leu Gly His His
660 665 670



Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn Met Thr
675 680 685
Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala Trp His
690 695 700
Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile Ser Ile
705 710 715 720
Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser Gln Lys
725 730 735
Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly Trp Leu
740 745 750
Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met Arg Asp
755 760 765
Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr Glu Asp
770 775 780
Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu Ser His
785 790 795 800
Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile Lys Tyr
805 810 815
Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp Leu Asn
820 825 830
Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys Val Leu
835 840 845
Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile Ile Ser
850 855 860

Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu Arg Val
865 870 875 880
Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His Ile Leu
885 890 895
Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn Asp Arg
900 905 910
Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln Phe Glu
915 920 925
Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser Asn Gly
930 935 940
Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu Phe Thr
945 950 955 960
Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu
965 970

572

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/050850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/50 C12N15/62 A61K38/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | TORRES P-UREÑA ET AL: "Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism." KIDNEY INTERNATIONAL APR 2007, vol. 71, no. 8, April 2007 (2007-04), pages 730-737, XP002523426 ISSN: 0085-2538 ----- | 1-63 |
| A | TOHYAMA OSAMU ET AL: "Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 12 MAR 2004, vol. 279, no. 11, 12 March 2004 (2004-03-12), pages 9777-9784, XP002523385 ISSN: 0021-9258 figure 1 ----- -/-- | 1-40 |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 9 April 2009 | 27/04/2009 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Cupido, Marinus |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/050850

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | KUROSU HIROSHI ET AL: "Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 281, no. 10, March 2006 (2006-03), pages 6120-6123, XP002523386 ISSN: 0021-9258 the whole document | 1-40 |
| A | WU XINLE ET AL: "Co-receptor requirements for fibroblast growth factor-19 signaling" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 282, no. 40, October 2007 (2007-10), pages 29069-29072, XP002523387 ISSN: 0021-9258 figure 4 | 1-40 |

574

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-092102- -00000-0000

Fecha: 2010-07-28 17:22:03 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 573

**PATENTE DE INVENCIÓN** ☐ **MODELO DE UTI**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

**PATENTE DE INVENCIÓN PCT** ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

575

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 10 093102 |
| | Solicitud internacional | PCT/EP2009/050850 |
| | Fecha inicio fase nacional | 28/08/2010 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 11655 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título V de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 SET. 2010
adpa11



Sede Centro. Carrera 13 No 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN. Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5600070
Call Center 6513240. Linea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

577

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 10 092102 |
| | Solicitud internacional | PCT/EP2009/050850 |
| | Fecha inicio fase nacional | 28/09/2010 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 11656 |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALBA CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 SET. 2010.
adpa11