



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0090240

(43) 공개일자 2015년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/574 (2006.01) G01N 27/62 (2006.01)
G01N 33/531 (2006.01) G01N 33/535 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 33/57419 (2013.01)
G01N 27/62 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7017551

(22) 출원일자(국제) 2013년12월02일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년06월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/072691

(87) 국제공개번호 WO 2014/085826

국제공개일자 2014년06월05일

(30) 우선권주장

61/732,024 2012년11월30일 미국(US)

61/772,979 2013년03월05일 미국(US)

(71) 출원인

어플라이드 프로테오믹스, 인크.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 스위트 150 존
홉킨스 코트 3545

(72) 발명자

블루메, 존

미국 98229 워싱턴주 벨링햄 레이크 왓컴 블러바
드 2560

벤즈, 리안

미국 92648 캘리포니아주 헌팅턴 비치 엠브로즈
레인 18797

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

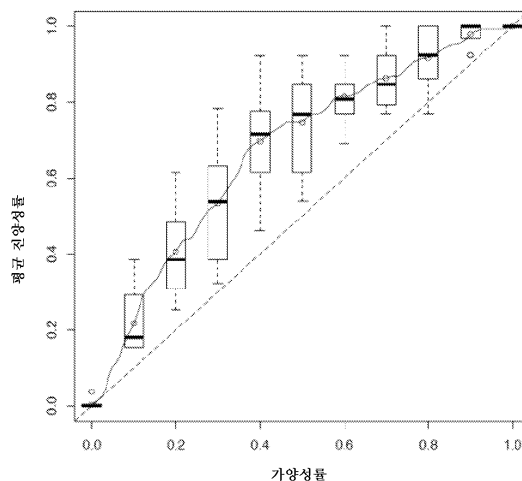
전체 청구항 수 : 총 139 항

(54) 발명의 명칭 **결장 종양의 존재 또는 위험의 평가 방법**

(57) 요약

개시된 방법은 환자에서 결장 종양 상태를 예측하거나 평가하는데 이용된다. 이들은 종양의 특성, 재발, 또는 치료에 대한 환자 반응을 결정하는데 이용될 수 있다. 방법의 일부 실시양태는 임상적 관리에 대한 보고서를 작성하는 것을 포함한다. 본원에 제공된 방법론은 기술적 변이를 검출하고, 데이터 정규화를 허용하고, 신호 검출을 증진시키고, 질환 상태 및 반응의 예측적 단백질 프로파일을 구축하는 것을 목적으로 한다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

G01N 33/531 (2013.01)

G01N 33/535 (2013.01)

G01N 33/68 (2013.01)

G06F 17/27 (2013.01)

G01N 2800/60 (2013.01)

(72) 발명자

크로너, 리사

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 램즈델 코트
11704

딜런, 로슬린

미국 92007 캘리포니아주 카디프 윈저 로드 1243

렌달, 알로

미국 92673 캘리포니아주 샌 클레멘테 칼레 알메자
8

존스, 제프리

미국 92108 캘리포니아주 글렌데일 로커비 레인
3755

스코르, 헤더

미국 92103 캘리포니아주 샌디에고 아이비스 스트
리트 3799

스톡피쉬, 톰

미국 92025 캘리포니아주 에스콘디도 캐년 로드
2336

윌콕스, 브루스

미국 22801 버지니아주 해리슨버그 오하이오 예비
뉴 430

루더만, 다니엘

미국 90027 캘리포니아주 로스앤젤레스 에펫업 플
레이스 3765

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 대상체로부터 혈액 샘플을 수득하는 단계;
- (b) 상기 혈액 샘플 중의 단백질을 절단하여 펩티드를 포함하는 샘플을 제공하는 단계;
- (c) 상기 샘플을 적어도 10개의 펩티드의 존재에 대해 분석하는 단계;
- (d) 상기 샘플을 분석한 결과를 대조 참조 값과 비교하여 결장의 선종 또는 폴립의 존재에 대한 양성 또는 음성 스코어를 70% 초과 감도 또는 70% 초과 선택도로 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 결장의 선종 또는 폴립의 존재를 70% 초과 감도 또는 70% 초과 선택도로 검출하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 감도가 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 선택도가 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 선택도 및 상기 감도가 90% 초과인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 대상체가 무증상인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 결장 폴립에 대한 치료를 받은 적이 있는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 분석 단계가 분광 분석, 질량 분광측정법, 면역학적 분석, 효소 반응성 분석, 및 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 분석이 질량 분광측정법을 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 적어도 10개의 펩티드가 도 8의 중성 질량 분류자로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

- (a) 제1항의 방법을 수행하여 선종 또는 폴립의 존재에 대해 양성 스코어를 갖는 대상체를 제공하는 단계; 및
- (b) 상기 대상체에서 선종 또는 폴립 조직의 제거를 위한 절차를 수행하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장의 선종 또는 폴립을 치료하는 방법.

청구항 11

- (a) 결장의 선종 또는 폴립의 증상 또는 가족력을 갖지 않는 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;
- (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계;
- (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및
- (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 결장의 선종 또는 폴립의 증상 또는 가족력을 갖지 않는 대상체에서 결장의 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 감도를 달성하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 특이도를 달성하는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 각각 개별적으로 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 감도 및 특이도를 달성하는 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 대상체에 대한 보고서를 작성하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 보고서는 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 나타내는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 보고서가 폴립 발생에 대한 소질 또는 위험, 세포 이형성의 정도, 선종성 폴립의 하위유형 또는 양성 결장 종양 질환의 하위유형을 나타내는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 선종의 존재 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 선종이 선종성 폴립 또는 폴립성 선종인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 것인 방법.

청구항 21

제11항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 추가로 검출하는 방법.

청구항 22

제11항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 검출하지 않는 방법.

청구항 23

제11항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재가 결정되지 않은 것인 방법.

청구항 24

제11항에 있어서, 상기 존재 또는 부재가 대장내시경, 영상화, 및/또는 수술에 의해 확인되는 것인 방법.

청구항 25

제11항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 성분, 골수, 타액, 구강 면봉채취액, 소변, 대변, 림프액, CNS 유체, 및 병변 분비물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 및 혈장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제11항에 있어서, 상기 대상체가 무증상인 방법.

청구항 28

제11항에 있어서, 상기 대상체가 18 내지 49세인 방법.

청구항 29

제11항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 대장내시경을 받은 적이 없는 것인 방법.

청구항 30

제11항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 31

제11항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 연령 이외의 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 32

제11항에 있어서, 상기 단계 (b)의 분석이 분광 분석, 질량 분광측정법, 면역학적 분석, 및 효소 반응성으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 분석이 질량 분광측정법인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 효소-연결된 면역흡착 검정 또는 방사성면역검정을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 이뮤노블롯팅, 면역확산, 면역전기영동, 또는 면역침전을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 면역염색 및/또는 유동 세포측정 분석을 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제11항에 있어서, 상기 대조 참조값이 동일한 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 비-중첩 단백질 및/또는 펩티드의 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 38

제11항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 39

제11항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하지 않는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 40

제11항에 있어서, 상기 분석이 다수개의 단백질 또는 폴리펩티드의 존재 및 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

제11항에 있어서, 상기 분석이 하기 세트:

i) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질;

ii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 펩티드 단편;

iii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합에 대한 서열 상동성을 가지며, 여기서 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과에 균등으로부터 선택되는 것인 하나 이상의 펩티드; 및

iv) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 결합 파트너

중 하나 이상의 존재 및 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 42

제11항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 적어도 200개, 적어도 500개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 1개이고, 5개 미만, 10개 미만, 50개 미만, 100개 미만, 200개 미만, 500개 미만, 및 1000개 미만으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 10 내지 50개, 60 내지 100개, 150-300개, 400-600개, 및 800-1000개 (양끝값 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 46

제42항에 있어서, 상기 중성 질량 클러스터가 스포릿 분류자에 대한 70/30 훈련/시험에 따라 시험될 때 분류자 빈도를 가지며, 여기서 상기 분류자 빈도는 50 중 적어도 3, 50 중 적어도 10, 50 중 적어도 20, 50 중 적어도 30, 및 50 중 적어도 40으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 47

제42항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터가 유래되는 단백질 또는 펩티드의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 48

제11항에 있어서,

(e) 대사물, DNA 서열, RNA 서열, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 분석물의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; 및

(f) 상기 분석물의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및

(g) 상기 분석물의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

(a) 대장내시경에 기초하여 선종 또는 폴립의 음성 진단을 받은 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;

(b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계;

(c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및

(d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계

를 포함하는, 대장내시경으로부터 음성 결과를 받은 대상체에서의 결장의 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 감도를 달성하는 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 특이도를 달성하는 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 각각 개별적으로 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초

과로부터 선택된 감도 및 특이도를 달성하는 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 상기 대상체에 대한 보고서를 작성하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 보고서는 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 나타내는 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 보고서가 폴립 발생에 대한 소질 또는 위험, 세포 이형성의 정도, 선종성 폴립의 하위유형 또는 양성 결장 종양 질환의 하위유형을 나타내는 것인 방법.

청구항 55

제49항에 있어서, 선종의 존재 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 선종이 선종성 폴립 또는 폴립성 선종인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 것인 방법.

청구항 59

제49항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 추가로 검출하는 방법.

청구항 60

제49항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 검출하지 않는 방법.

청구항 61

제49항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재가 결정되지 않은 것인 방법.

청구항 62

제49항에 있어서, 상기 존재 또는 부재가 대장내시경, 영상화, 및/또는 수술에 의해 확인되는 것인 방법.

청구항 63

제49항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 성분, 골수, 타액, 구강 면봉채취액, 소변, 대변, 림프액, CNS 유체, 및 병변 분비물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 및 혈장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 65

제49항에 있어서, 상기 대상체가 무증상인 방법.

청구항 66

제49항에 있어서, 상기 대상체가 18 내지 49세인 방법.

청구항 67

제49항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 68

제49항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 연령 이외의 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 69

제49항에 있어서, 상기 단계 (b)의 분석이 분광 분석, 질량 분광측정법, 면역학적 분석, 및 효소 반응성으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 분석이 질량 분광측정법인 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 효소-연결된 면역흡착 검정 또는 방사성면역검정을 포함하는 것인 방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 이뮤노블롯팅, 면역확산, 면역전기영동 또는 면역침전을 포함하는 것인 방법.

청구항 73

제69항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 면역염색 및/또는 유동 세포측정 분석을 포함하는 것인 방법.

청구항 74

제49항에 있어서, 상기 대조 참조값이 동일한 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 비-중첩 단백질 및/또는 펩티드의 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 75

제49항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 76

제49항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하지 않는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 77

제49항에 있어서, 상기 분석이 다수개의 단백질 또는 폴리펩티드의 존재 및 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 78

제49항에 있어서, 상기 분석이 하기 세트:

i) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBP1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/

또는 도 9의 단백질 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질;

ii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 펩티드 단편;

iii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합에 대한 서열 상동성을 가지며, 여기서 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과에 균등으로부터 선택되는 것인 하나 이상의 펩티드; 및

iv) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 결합 파트너

중 하나 이상의 존재 및 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 79

제49항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 적어도 200개, 적어도 500개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 1개이고, 5개 미만, 10개 미만, 50개 미만, 100개 미만, 200개 미만, 500개 미만, 및 1000개 미만으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 10 내지 50개, 60 내지 100개, 150-300개, 400-600개, 및 800-1000개 (양끝값 포함)로 이루어진 균등으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 83

제79항에 있어서, 상기 중성 질량 클러스터가 스플릿 분류자에 대한 70/30 훈련/시험에 따라 시험될 때 분류자 빈도를 가지며, 여기서 상기 분류자 빈도는 50 중 적어도 3, 50 중 적어도 10, 50 중 적어도 20, 50 중 적어도 30, 및 50 중 적어도 40으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 84

제79항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터가 유래되는 단백질 또는 펩티드의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 85

제79항에 있어서,

(e) 대사물, DNA 서열, RNA 서열, 및 그의 조합으로 이루어진 균등으로부터 선택된 하나 이상의 분석물의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; 및,

- (f) 상기 분석물의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및
- (g) 상기 분석물의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 86

- (a) 이전에 결장의 선종 또는 폴립에 대한 치료를 받은 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;
- (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계;
- (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및
- (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 이전에 결장의 선종 또는 폴립에 대한 치료를 받은 대상체에서의 결장의 선종 또는 폴립의 재발 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 감도를 달성하는 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 특이도를 달성하는 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 각각 개별적으로 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과로부터 선택된 감도 및 특이도를 달성하는 방법.

청구항 90

제86항에 있어서, 상기 대상체에 대한 보고서를 작성하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 보고서는 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 나타내는 것인 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 보고서가 폴립 발생에 대한 소질 또는 위험, 세포 이형성의 정도, 선종성 폴립의 하위유형 또는 양성 결장 중앙 질환의 하위유형을 나타내는 것인 방법.

청구항 92

제86항에 있어서, 선종의 존재 또는 부재를 검출하는 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 선종이 선종성 폴립 또는 폴립성 선종인 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 95

제93항에 있어서, 상기 선종성 폴립 또는 폴립성 선종이 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 것인 방법.

청구항 96

제86항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 추가로 검출하는 방법.

청구항 97

제86항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 검출하지 않는 방법.

청구항 98

제86항에 있어서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재가 결정되지 않은 것인 방법.

청구항 99

제86항에 있어서, 상기 존재 또는 부재가 대장내시경, 영상화, 및/또는 수술에 의해 확인되는 것인 방법.

청구항 100

제86항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 성분, 골수, 타액, 구강 면봉채취액, 소변, 대변, 림프액, CNS 유체, 및 병변 분비물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 전혈, 혈청, 및 혈장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 102

제86항에 있어서, 상기 대상체가 무증상인 방법.

청구항 103

제86항에 있어서, 상기 대상체가 18 내지 49세인 방법.

청구항 104

제86항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 105

제86항에 있어서, 상기 대상체가 결장직장 암종에 대한 증상, 결장직장 암종에 대한 가족력, 및 연령 이외의 결장직장 암종에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 것인 방법.

청구항 106

제86항에 있어서, 상기 단계 (b)의 분석이 분광 분석, 질량 분광측정법, 면역학적 분석, 및 효소 반응성으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 분석이 질량 분광측정법인 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 효소-연결된 면역흡착 검정 또는 방사성면역검정을 포함하는 것인 방법.

청구항 109

제106항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 이뮤노블롯팅, 면역확산, 면역전기영동, 또는 면역침전을 포함하는 것인 방법.

청구항 110

제106항에 있어서, 상기 면역학적 분석이 면역염색 및/또는 유동 세포측정 분석을 포함하는 것인 방법.

청구항 111

제86항에 있어서, 상기 대조 참조값이 동일한 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 비-중첩 단백질 및/또는 펩티드의 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 112

제86항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 113

제86항에 있어서, 상기 대조 참조값이 결장의 선종 또는 폴립이 존재하지 않는 하나 이상의 대상체로부터 수득된 단백질 및/또는 펩티드의 중첩 세트의 존재 및 양인 방법.

청구항 114

제86항에 있어서, 상기 분석이 다수개의 단백질 또는 폴리펩티드의 존재 및 양을 검출하고, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 115

제86항에 있어서, 상기 분석이 하기 세트:

i) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질;

ii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 펩티드 단편;

iii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합에 대한 서열 상동성을 가지며, 여기서 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과에 균등으로부터 선택되는 것인 하나 이상의 펩티드; 및

iv) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), 및 ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 결합 파트너.

중 하나 이상의 존재 및 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 116

제86항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검

출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 2개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 50개, 적어도 100개, 적어도 200개, 적어도 500개, 및 적어도 1000개로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 118

제116항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 적어도 1개이고, 5개 미만, 10개 미만, 50개 미만, 100개 미만, 200개 미만, 500개 미만, 및 1000개 미만으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 119

제116항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 다수개의 중성 질량 클러스터의 존재 및/또는 양을 검출하며, 여기서 상기 개수는 10 내지 50개, 60 내지 100개, 150-300개, 400-600개, 및 800-1000개 (양끝값 포함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 120

제116항에 있어서, 상기 중성 질량 클러스터가 스플릿 분류자에 대한 70/30 훈련/시험에 따라 시험될 때 분류자 빈도를 가지며, 여기서 상기 분류자 빈도는 50 중 적어도 3, 50 중 적어도 10, 50 중 적어도 20, 50 중 적어도 30, 및 50 중 적어도 40으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 121

제116항에 있어서, 상기 분석이 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터가 유래되는 단백질 또는 펩티드의 존재 및/또는 양을 검출하는 것인 방법.

청구항 122

제86항에 있어서,

(e) 대사물, DNA 서열, RNA 서열, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 분석물의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계;

(f) 상기 분석물의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및

(g) 상기 분석물의 존재 및 양을 대상체의 선종 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 123

제86항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 폴립의 제거에 의해 결장의 폴립에 대한 치료를 받은 것인 방법.

청구항 124

제86항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 결장으로부터 적어도 1 센티미터의 조직의 제거에 의해 치료를 받은 것인 방법.

청구항 125

(a) 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;

(b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계;

(c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및

(d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 상기 대상체에 대한 진단과 상관시키는 단계를 포함하며, 여기서 상기 분석은 하기 세트:

i) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS,

RRBP1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질;

ii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), 및 ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 펩티드 단편;

iii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합에 대한 서열 상동성을 가지며, 여기서 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과에 균등으로부터 선택되는 것인 하나 이상의 펩티드;

iv) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), 및 ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 결합 파트너; 및

v) 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터가 유래되는 단백질 또는 펩티드

중 하나 이상의 존재 및 양을 검출하는 것인, 진단적 적용을 위한 단백질 및/또는 펩티드 검출 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 진단이 결장의 선종, 폴립, 결장직장 암종, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태의 존재 또는 부재인 방법.

청구항 127

제125항에 있어서,

(b1) 생물학적 샘플 또는 그의 부분을 제1 펩티드에 특이적인 제1 항-펩티드 항체와 접촉시키는 단계;

(b2) 생물학적 샘플 또는 그의 부분을 제2 펩티드에 특이적인 제2 항-펩티드 항체와 접촉시키며, 여기서 상기 제2 항-펩티드 항체는 상기 제1 항-펩티드 항체와 상이한 것인 단계;

(b3) 상기 제1 및 제2 항-펩티드 항체에 의해 결합된 펩티드를 미결합 펩티드와 분리하는 단계;

(b4) 상기 제1 및 제2 항-펩티드 항체에 의해 결합된 상기 펩티드의 양을 질량 분광측정법, 유동 세포측정법, 비-중첩 여기 스펙트럼, 웨스턴 분석, 효소-연결된 면역흡착 검정, 밀도측정법, 또는 그의 조합을 이용하여 검출 및/또는 측정하는 단계

에 의해 상기 단계 (b)에서의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 생물학적 샘플 또는 그의 부분이 상기 생물학적 샘플의 단백질분해 소화물인 방법.

청구항 129

제127항에 있어서, 단계 (b4)가 질량 분광측정법을 포함하는 것인 방법.

청구항 130

(a) 대상체로부터 샘플을 수집하기 위한 용기;

(b) 하나 이상의 단백질 또는 펩티드를 검출하기 위한 수단, 또는 상기 용기를 시험 설비로 전달하기 위한 수단; 및

(c) 서면 설명서

를 포함하는, 제1항 내지 제129항 중 어느 한 항에 따른 방법을 수행하기 위한 키트.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질 또는 펩티드를 검출하기 위한 수단이 하기 세트:

i) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질;

ii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), 및 ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 펩티드 단편;

iii) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합에 대해 서열 상동성을 가지며, 여기서 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과에 균등으로부터 선택되는 것인 하나 이상의 펩티드;

iv) SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBPI, KRT8, SYNCRIIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 및 그의 조합의 하나 이상의 결합 파트너; 및

v) 도 7 또는 도 8로부터의 하나 이상의 중성 질량 클러스터가 유래되는 단백질 또는 펩티드

중 하나 이상에 결합하는 하나 이상의 항체를 포함하는 것인 키트.

청구항 132

제131항에 있어서, 하나 이상의 항체가 각각 표지로 태그부착되는 것인 키트.

청구항 133

제132항에 있어서, 표지가 방사성 표지, 형광 표지, 효소, 화학발광 태그, 및 그의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는 것인 키트.

청구항 134

제131항에 있어서, 항체가 수성 매질에 또는 동결건조 형태로 패키징되는 것인 키트.

청구항 135

제130항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질 또는 펩티드를 검출하기 위한 수단이 효소-연결된 면역흡착 검정을 포함하는 것인 키트.

청구항 136

대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 ACTB, ACTH, ANG1, SAHH, ALDR, AKT1, ALBU, AL1A1, AL1B1, ALDOA, AMY2B, ANXA1, ANXA3, ANXA4, ANXA5, APC, APOA1, APOC1, APOH, GDIR1, ATPB, BANK1, MIC1, CA195, CO3, CO9, CAH1, CAH2, CALR, CAPG, CD24, CD63, CDD, CEAM3, CEAM5, CEAM6, CGHB, CH3L1, KCRB, CLC4D, CLUS, CNN1, COR1C, CRP, CSF1, CTNB1, CATD, CATS, CATZ, CUL1, SYDC, DEF1, DEF3, DESM, DPP4, DPYL2, DYHC1, ECH1, EF2, IF4A3, ENOA, EZRI, NIBL2, SEPR, FBX4, FIBB, FIBG, FHL1, FLNA, FRMD3, FRIH, FRIL, FUCO, GBRA1, G3P, SYG, GDF15, GELS, GSTP1, HABP2, HGF, 1A68, HMGB1, ROA1, ROA2, HNRPF, HPT, HS90B, ENPL, GRP75, HSPB1, CH60, SIAL, IFT74, IGF1, IGHA2, IL2RB, IL8, IL9, RASK, K1C19, K2C8, LAMA2, LEG3, LMNB1, MARE1, MCM4, MIF, MMP7, MMP9, CD20, MYL6, MYL9, NDKA, NNMT, A1AG1, PCKGM, PDIA3, PDIA6, PDXK, PEBP1, PIPNA,

KPYM, UROK, IPYR, PRDX1, KPCD1, PRL, TMG4, PSME3, PTEN, FAK1, FAK2, RBX1, REG4, RHOA, RHOB, RHOC, RSSA, RRB1, S10AB, S10AC, S10A8, S109, SAA1, SAA2, SEGN, SDCG3, DHS, SBP1, SELPL, SEP9, A1AT, AACT, ILEU, SPB6, SF3B3, SKP1, ADT2, ISK1, SPON2, OSTP, SRC, STK11, HNRPQ, TAL1, TRFE, TSP1, TIMP1, TKT, TSG6, TR10B, TNF6B, P53, TPM2, TCTP, TRAP1, THTR, TBB1, UGDH, UGPA, VEGFA, VILI, VIME, VNN1, 1433Z, CCR5, FUCO, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환을 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링하기 위한 방법.

청구항 137

대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환을 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링하기 위한 방법.

청구항 138

대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, TSG6, TPM2, ADT2, FHL1, CCR5, CEAM5, SPON2, 1A68, RBX1, COR1C, VIME, PSME3, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환을 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링하기 위한 방법.

청구항 139

대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, TSG6, TPM2, ADT2, FHL1, CCR5, CEAM5, SPON2, 1A68, RBX1, COR1C, VIME, PSME3, MIC1, STK11, IPYR, SBP1, PEBP1, CATD, HPT, ANXA5, ALDOA, LAMA2, CATZ, ACTB, AACT, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환을 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

상호-참조

본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2012년 11월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 61/732,024, 및 2013년 3월 5일에 출원된 61/772,979를 우선권 주장하며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

서열 목록

본원은 ASCII 포맷으로 전자문서로 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2013년 11월 27일에 생성된 상기 ASCII 복사본은 36765-703.201_SL.txt로 명명되고, 크기는 783,936 바이트이다.

배경 기술

관련 기술분야에 공지되어 있는 바와 같이, 게놈의 정보 내용은 DNA로서 운반된다. 유전자 발현의 제1 단계는 DNA의 mRNA로의 전사이다. 유전자 발현의 제2 단계는 mRNA로부터의 폴리펩티드의 합성으로, 여기서 mRNA의 3개의 뉴클레오티드마다 1개의 아미노산 잔기를 코딩하고 이러한 아미노산 잔기가 폴리펩티드를 구성할 것이다. 번역 후에, 폴리펩티드는 종종 다양한 화학적 기, 예컨대 탄수화물, 지질 및 포스페이트 기의 부가에 의해서 뿐만 아니라 특정한 펩티드 결합의 단백질분해적 절단을 통해 번역후 변형된다. 이러한 화학적 변형은 폴리펩티드가 특유한 3차원 입체형태를 나타내도록 하여 성숙한 단백질을 생성한다. 이러한 번역후 변형은 mRNA 주형으로부터 직접 코딩되지는 않으나, 전체 입체형태 및 이용가능한 상호작용 부위를 변화시킴으로써 기능을 조절하는 작용을 하는 단백질의 중추적 속성이다. 또한, 세포 내의 단백질 수준은 개체가 건강한지 또는 질환 상태인지 여부를 나타낼 수 있다. 따라서, 단백질은 질환 상태, 질환의 조기 발병, 및 질환의 위험의 바이오마커의 매우 가치있는 공급원이다.

mRNA 및 단백질은 둘 다 개별 경로에 의해 계속 합성되고 분해된다. 또한, 합성 및 분해 경로 상에 다양한 수준의 조절이 존재한다. 이에 따라, mRNA 종의 존재비와 이들이 코딩하는 단백질의 실제 양 사이에 단순한 상관관계가 존재하지 않는다는 것은 놀라운 일이 아니다 (Anderson and Seilhamer, Electrophoresis 18: 533-537; Gygi et al., Mol. Cell. Biol. 19: 1720-1730, 1999). 따라서, mRNA 수준은 종종 발현된 단백질의 수준을 나

타낼 것으로 추정되지만, 반드시 mRNA 수준을 측정함으로써 단백질의 최종 수준을 얻을 수 있는 것은 아니다 (Patton, J. Chromatogr. 722: 203-223, (1999); Patton et al., J. Biol. Chem. 270: 21404-21410 (1995)).

[0007] 따라서, 생물학적 샘플의 단백질 프로파일을 결정하는 방법이 요구된다.

발명의 내용

[0008] 대상체에서 결장의 선종, 암, 또는 폴립의 존재를 70% 초과 감도 또는 70% 초과 선택도로 검출하는 방법이 개시된다. 다양한 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 대상체로부터 혈액 샘플을 획득하는 단계; (b) 상기 혈액 샘플 중의 단백질을 절단하여 펩티드를 포함하는 샘플을 제공하는 단계; (c) 상기 샘플을 적어도 10개의 펩티드의 존재에 대해 분석하는 단계; (d) 상기 샘플을 분석한 결과를 대조 참조 값과 비교하여 결장의 선종 또는 폴립의 존재에 대한 양성 또는 음성 스코어를 70% 초과 감도 또는 70% 초과 선택도로 결정하는 단계를 포함한다. 또한, (a) 본원에 기재된 바와 같은 검출 방법을 수행하여 선종, 암, 또는 폴립의 존재에 대한 양성 스코어를 갖는 대상체를 제공하는 단계; 및 (b) 상기 대상체에서 선종 또는 폴립 조직의 제거를 위한 절차를 수행하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장의 선종, 암, 또는 폴립을 치료하는 방법이 개시된다.

[0009] 추가로, (a) 결장의 선종 또는 폴립의 증상 또는 가족력을 갖지 않는 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계; (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종, 암, 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 결장의 선종 또는 폴립의 증상 또는 가족력을 갖지 않는 대상체에서 결장의 선종 또는 폴립의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 개시된다.

[0010] 추가로, (a) 대장내시경에 기초하여 선종, 암, 또는 폴립의 음성 진단을 받은 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계; (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종, 암, 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 대장내시경에서 음성 결과를 받은 대상체에서 결장의 선종, 암, 또는 폴립의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 개시된다.

[0011] (a) 이전에 결장의 선종, 암, 또는 폴립에 대한 치료를 받은 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계; (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대상체의 선종, 암, 또는 폴립 상태와 상관시키는 단계를 포함하는, 이전에 결장의 선종, 암, 또는 폴립에 대한 치료를 받은 대상체에서 결장의 선종, 암, 또는 폴립의 재발 또는 부재를 검출하는 방법이 개시된다.

[0012] 또한, (a) 대상체로부터 생물학적 샘플을 획득하는 단계; (b) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계; (c) 상기 생물학적 샘플로부터의 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 대조 참조 값과 비교하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 단백질 및/또는 펩티드의 존재 및 양을 상기 대상체에 대한 진단과 상관시키는 단계를 포함하며; 여기서 상기 분석은 본원에 개시된 바와 같이 하나 이상의 단백질, 펩티드, 또는 분류자의 존재 및 양을 검출하는 것인, 진단적 적용을 위한 단백질 및/또는 펩티드 검출 방법이 개시된다.

[0013] 추가로, (a) 대상체로부터 샘플을 수집하기 위한 용기; (b) 하나 이상의 단백질 또는 펩티드를 검출하기 위한 수단, 또는 상기 용기를 시험 설비로 전달하기 위한 수단; 및 (c) 서면 설명서를 함유하는, 본원에 기재된 바와 같은 방법을 수행하기 위한 키트가 개시된다.

[0014] 마지막으로, 본 개시내용은 결장 질환의 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링을 위한 방법을 제공한다. 또한, 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 ACTB, ACTH, ANGT, SAHH, ALDR, AKT1, ALBU, AL1A1, AL1B1, ALDOA, AMY2B, ANXA1, ANXA3, ANXA4, ANXA5, APC, APOA1, APOC1, APOH, GDIR1, ATPB, BANK1, MIC1, CA195, CO3, CO9, CAH1, CAH2, CALR, CAPG, CD24, CD63, CDD, CEAM3, CEAM5, CEAM6, CGHB, CH3L1, KCRB, CLC4D, CLUS, CNN1, COR1C, CRP, CSF1, CTNB1, CATD, CATS, CATZ, CUL1, SYDC, DEF1, DEF3, DESM, DPP4, DPYL2, DYHC1, ECH1, EF2, IF4A3, ENOA, EZRI, NIBL2, SEPR, FBX4, FIBB, FIBG, FHL1, FLNA, FRMD3, FRIH, FRIL, FUCO, GBRA1, G3P, SYG, GDF15, GELS, GSTP1, HABP2, HGF, 1A68, HMGB1, ROA1, ROA2, HNRPF, HPT, HS90B, ENPL, GRP75, HSPB1, CH60, SIAL, IFT74, IGF1, IGHA2, IL2RB, IL8, IL9, RASK, K1C19, K2C8, LAMA2, LEG3, LMNB1, MARE1,

MCM4, MIF, MMP7, MMP9, CD20, MYL6, MYL9, NDKA, NNMT, A1AG1, PCKGM, PDIA3, PDIA6, PDXK, PEBP1, PIPNA, KPYM, UROK, IPYR, PRDX1, KPCD1, PRL, TMG4, PSME3, PTEN, FAK1, FAK2, RBX1, REG4, RHOA, RHOB, RHOC, RSSA, RRBP1, S10AB, S10AC, S10A8, S109, SAA1, SAA2, SEGN, SDCG3, DHSB, SBP1, SELPL, SEP9, A1AT, AACT, ILEU, SPB6, SF3B3, SKP1, ADT2, ISK1, SPON2, OSTP, SRC, STK11, HNRPQ, TAL1, TRFE, TSP1, TIMP1, TKT, TSG6, TR10B, TNF6B, P53, TPM2, TCTP, TRAP1, THTR, TBB1, UGDH, UGPA, VEGFA, VILI, VIME, VNN1, 1433Z, CCR5, FUCO 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환 또는 결장직장암의 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링을 위한 방법이 개시된다.

[0015] 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환 또는 결장직장암의 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링을 위한 방법이 개시된다.

[0016] 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, TSG6, TPM2, ADT2, FHL1, CCR5, CEAM5, SPON2, 1A68, RBX1, COR1C, VIME, PSME3, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환 또는 결장직장암의 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링을 위한 방법이 개시된다.

[0017] 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 군 SPB6, FRIL, P53, 1A68, ENOA, TKT, TSG6, TPM2, ADT2, FHL1, CCR5, CEAM5, SPON2, 1A68, RBX1, COR1C, VIME, PSME3, MIC1, STK11, IPYR, SBP1, PEBP1, CATD, HPT, ANXA5, ALDOA, LAMA2, CATZ, ACTB, AACT, 및 그의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 바이오마커를 측정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 결장 질환 또는 결장직장암의 진단, 예측, 예후 및/또는 모니터링을 위한 방법이 개시된다.

[0018] 참조 포함

[0019] 본 명세서에서 언급된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0020] 본 개시내용의 신규 특징은 첨부된 청구범위에 구체적으로 기재되어 있다. 본 개시내용의 특징 및 이점에 대한 보다 우수한 이해는 본 개시내용의 원리를 이용한 예시적 실시양태를 기재하고 있는 하기 상세한 설명 및 하기 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1a는 실시예 3A에 따른 결장 폴립에 대한 바이오마커 프로파일의 예측 성능을 도시하는 그래프를 보여준다.

도 1b는 실시예 3B에 따른 결장 폴립에 대한 바이오마커 프로파일의 예측 성능을 도시하는 그래프를 보여주며, 여기서 Y-축은 평균 진양성률을 나타내고, X-축은 가양성률을 나타낸다.

도 2a는 실시예 3A에 대한 시험 세트 성능의 검증을 보여준다.

도 2b는 실시예 3B에 대한 시험 세트 성능의 검증을 보여주며, 여기서 Y-축은 평균 진양성률을 나타내고, X-축은 가양성률을 나타낸다.

도 3은 실시예 3A에 대한 특징부-빈도 표의 파레토 플롯을 보여준다.

도 4는 실시예 3B에 대한 특징부-빈도 표의 파레토 플롯을 보여주며, 여기서 Y-축은 특징부 발생을 나타내고, X-축은 특징부 순위를 나타낸다.

도 5는 보다 작은 세트를 사용하는 실시예 3A에 따른 결장 폴립에 대한 바이오마커 프로파일의 예측 성능을 도시하는 그래프를 보여준다.

도 6은 보다 작은 세트를 사용하는 실시예 3A에 대한 시험 세트 성능의 검증을 보여준다.

도 7은 실시예 3A에서 어셈블리된 분류자에서 나타난 1014개의 특징부 (각각 3회 이상 나타남)의 질량을 보여준다.

도 8은 실시예 3B에서 어셈블리된 분류자에서 나타난 206개의 특징부의 질량을 보여준다.

도 9는 포함 또는 제외를 위한 추가의 바이오마커의 표를 제공한다.

도 10은 실시예 4에 따른 CRC에 대한 바이오마커 프로파일의 예측 성능을 도시하는 그래프를 보여주며, 여기서 Y-축은 평균 진양성률을 나타내고, X-축은 가양성률을 나타낸다.

도 11은 실시예 4에서 어셈블리된 것에 대한 특징부-빈도 표의 파레토 플롯을 보여준다.

도 12는 실시예 4에서 어셈블리된 CRC를 예측하는 분류자에서 나타난 펩티드 단편 전이 이온을 보여준다.

도 13은 일반화 컴퓨터 시스템 (1300)의 다양한 구성요소의 실시양태를 도시한다.

도 14는 본 개시내용의 실시양태와 관련하여 이용될 수 있는 컴퓨터 시스템 (1400)의 아키텍처의 실시양태를 도시하는 다이어그램이다.

도 15는 본 개시내용의 실시양태와 관련하여 이용될 수 있는 컴퓨터 네트워크 (1500)의 실시양태를 도시하는 다이어그램이다.

도 16은 본 개시내용의 실시양태와 관련하여 이용될 수 있는 컴퓨터 시스템 (1600)의 아키텍처의 실시양태를 도시하는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

용어 "결장직장암 상태"는 대상체에서의 그 질환의 상태를 지칭한다. 결장직장암 상태의 유형의 예는 대상체의 암 (결장직장 암종 포함)의 위험, 질환 (예를 들어, 폴립 또는 선암종)의 존재 또는 부재, 환자에서의 질환의 단계 (예를 들어, 암종), 및 질환의 치료의 유효성을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

용어 "질량 분광계"는 기체 상 이온의 질량-대-전하 (m/z) 비로 번역될 수 있는 파라미터를 측정하는 기체 상 이온 분광계를 지칭한다. 질량 분광계는 일반적으로 이온 공급원 및 질량 분석기를 포함한다. 질량 분광계의 예는 비행 시간, 자기 섹터, 사중극자 필터, 이온 트랩, 이온 사이클로트론 공명, 정전기 섹터 분석기 및 이들의 하이브리드이다. "질량 분광측정법"은 기체 상 이온을 검출하기 위한 질량 분광계의 이용을 지칭한다.

용어 "탠덤 질량 분광계"는 이온 (이온 혼합물 중의 이온 포함)의 m/z -기반 식별 또는 측정의 2개의 연속적 단계를 수행할 수 있는 임의의 질량 분광계를 지칭한다. 어구는 이온의 탠덤-인-스페이스 m/z -기반 식별 또는 측정의 2개의 연속적 단계를 수행할 수 있는 2개의 질량 분석기를 갖는 질량 분광계를 포함한다. 어구는 추가로 이온의 탠덤-인-타임 m/z -기반 식별 또는 측정의 2개의 연속적 단계를 수행할 수 있는 단일 질량 분석기를 갖는 질량 분광계를 포함한다. 따라서, 어구는 명백하게 Qq-TOF 질량 분광계, 이온 트랩 질량 분광계, 이온 트랩-TOF 질량 분광계, TOF-TOF 질량 분광계, 푸리에 변환 이온 사이클로트론 공명 질량 분광계, 정전기 섹터-자기 섹터 질량 분광계, 및 그의 조합을 포함한다.

용어 "바이오칩"은 일반적으로 흡착제가 부착된 평면 표면을 갖는 고체 기판을 지칭한다. 빈번하게, 바이오칩의 표면은 복수의 주소화가능한 위치를 포함하며, 이들 위치는 각각 그에 결합된 흡착제를 갖는다. 바이오칩은 프로브 인터페이스를 이용하도록 개조될 수 있으며, 이에 따라 프로브로서 기능할 수 있다. 단백질 바이오칩은 폴리펩티드를 포획하도록 개조되고, 주소화가능한 위치에서 그에 부착된 크로마토그래피 또는 이중특이적 흡착제를 갖는 표면을 포함할 수 있다. 마이크로어레이 칩은 일반적으로 DNA 및 RNA 유전자 발현 검출에 사용된다.

용어 "바이오마커"는 대조 대상체 (예를 들어, 음성 진단을 받았거나 또는 검출불가능한 결장직장암을 갖는 사람, 정상 또는 건강한 대상체, 또는 예를 들어 상이한 시점에서의 동일한 개체)로부터 수득한 비교 샘플에 비해 인간 결장직장암을 갖는 대상체로부터 수득한 샘플에서 차등적으로 존재하는 폴리펩티드 (특정한 겔보기 분자량의 폴리펩티드)를 지칭한다. 용어 "바이오마커"는 용어 "마커"와 교환가능하게 사용된다. 바이오마커는 유전자, 예컨대 DNA 또는 RNA, 또는 DNA 또는 RNA의 유전적 변이, 그의 결합 파트너, 스플라이스-변이체일 수 있다. 바이오마커는 아미노산 서열의 단백질 또는 단백질 단편 또는 전이 이온, 또는 단백질 아미노산 서열 상의 하나 이상의 변형일 수 있다. 또한, 단백질 바이오마커는 아미노산 서열의 단백질 또는 단백질 단편 또는 전이 이온의 결합 파트너일 수 있다.

용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 교환가능하게 사용되며, 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 폴리펩티드는 인접한 아미노산 잔기의 카복실 및 아미노 기 사이의 펩티드 결합에 의해 함께 결합된 아미노산의 단일 선형 중합체 체이다. 폴리펩티드는 예를 들어 탄수화물 부가, 인산화 등에 의해 변형될 수 있다.

- [0028] 용어 "면역검정"은 항원 (예를 들어, 마커)에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하는 검정이다. 면역검정은 항원의 단리, 표적화 및/또는 정량화를 위해 특정한 항체의 특이적 결합 특성을 이용하는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 용어 "항체"는 에피토프에 특이적으로 결합하여 인식하는 이뮤노글로불린 유전자 또는 이뮤노글로불린 유전자들, 또는 그의 단편에 의해 실질적으로 코딩되는 폴리펩티드 리간드를 지칭한다. 항체는 예를 들어 무손상 이뮤노글로불린 또는 다양한 펩티다제로의 소화에 의해 생성된 다수의 널리-특성화된 단편으로 존재한다. 이는 예를 들어 Fab 및 F(ab)₂ 단편을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 또한 전체 항체의 변형에 의해 생성된 항체 단편 또는 재조합 DNA 방법론을 이용하여 새로 합성된 것을 포함한다. 이는 또한 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 단일 쇠 항체를 포함한다. 항체의 "Fc" 부분은 하나 이상의 중쇄 불변 영역 도메인을 포함하나, 중쇄 가변 영역은 포함하지 않는 이뮤노글로불린 중쇄의 부분을 지칭한다.
- [0030] 용어 "종양"은 암성 또는 비-암성 세포에 의해 형성될 수 있는 고형 또는 유체-충전된 병변을 지칭한다. 용어 "덩어리" 및 "결절"은 종종 "종양"과 동의어로 사용된다. 종양은 악성 종양 또는 양성 종양을 포함한다. 악성 종양의 예는 형질전환된 세포를 포함하는 것으로 알려진 암종일 수 있다.
- [0031] 용어 "폴립"은 점막으로부터 돌출된 조직의 비정상적 성장을 지칭한다. 이것이 좁은 연장 줄기에 의해 표면에 부착된다면, 이는 유경성 폴립으로 지칭된다. 줄기가 존재하지 않는다면, 이는 용기성 폴립으로 지칭된다. 폴립은 악성, 전암성, 또는 양성일 수 있다. 폴립은 다양한 절차, 예컨대 수술에 의해, 또는 예를 들어 대장내시경 동안 용종절제술을 이용하여 제거될 수 있다.
- [0032] 용어 "선종성 폴립" 또는 "선종"은 본원에서 교환가능하게 사용되며, 결장의 내막 상에서 성장하고 암의 위험을 증가시키는 폴립을 지칭한다. 선종성 폴립은 전악성으로 간주되지만; 일부는 결장암으로 발전할 가능성이 있다. 세관성 선종은 가장 흔한 선종성 폴립이며, 이는 결장 폴립이 결장암으로 발전될 가능성이 가장 작다. 세관용모성 선종은 또 다른 유형이다. 용모성 선종은 보통 다른 2가지 유형의 선종보다 크기가 큰 제3의 유형이며, 이들은 모든 폴립 중에서 가장 높은 이환율 및 사망률과 연관된다.
- [0033] 용어 "결합 파트너"는 특이적 결합을 나타내는 분자의 쌍, 전형적으로 생체분자의 쌍을 지칭한다. 단백질-단백질 상호작용은 2개 이상의 단백질 사이에서 발생할 수 있으며, 이들이 함께 결합하였을 때 종종 그의 생물학적 기능을 수행한다. 단백질 사이의 상호작용은 대부분의 생물학적 기능에 중요하다. 예를 들어, 세포의 외부로부터의 신호는 리간드 및 수용체 단백질을 통해 신호전달 분자의 단백질-단백질 상호작용에 의해 그 세포의 내부로 매개된다. 예를 들어, 분자 결합 파트너는 수용체 및 리간드, 항체 및 항원, 비오틴 및 아비딘, 및 기타를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0034] 용어 "대조 참조군"은 공지된 정상 상태(steady state) 분자 또는 비-이환된 건강한 상태를 지칭하며, 이는 병동을 연구하거나 또는 비-정상 상태 분자 또는 정상의 비-이환된 건강한 상태를 비교하기 위한 상대 마커로서 사용되거나, 또는 값을 보정하거나 또는 정규화하는데 사용될 수도 있다. 다양한 실시양태에서, 대조 참조 값은 인자의 조합 또는 소정 범위의 인자의 조합, 예컨대 바이오마커 농도의 조합 또는 소정 범위의 농도의 조합으로부터 계산된 값이다.
- [0035] 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 본원에서 교환가능하게 사용되며, 척추동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간을 지칭한다. 포유동물은 뿔, 원숭이, 가축, 스포츠 동물 및 애완동물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 포유동물은 래트, 마우스, 고양이, 개, 원숭이 및 인간을 포함한다. 비-인간 포유동물은 인간 이외의 모든 포유동물을 포함한다. 시험관내에서 획득되거나 또는 시험관내에서 배양된 생물학적 개체의 조직, 세포 및 그의 자손이 또한 포괄된다.
- [0036] 용어 "생체내"는 대상체의 신체에서 일어나는 사건을 지칭한다.
- [0037] 용어 "시험관내"는 대상체의 신체의 외부에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예를 들어, 시험관내 검정은 대상체 검정의 외부에서 수행되는 임의의 검정을 포괄한다. 시험관내 검정은 살아있거나 죽은 세포를 사용하는 세포-기반 검정을 포괄한다. 시험관내 검정은 또한 무손상 세포를 사용하지 않는 세포-무함유 검정을 포괄한다.
- [0038] 용어 "측정"은 샘플에서 마커(들)의 존재 또는 부재를 검출하는 것, 샘플에서 마커(들)의 양을 정량화하는 것, 및/또는 바이오마커의 유형을 정성화하는 것을 포함하는 방법을 의미한다. 측정은 관련 기술분야에 공지된 방법, 및 본원에 추가로 기재된 것 (질량 분광측정법 접근법 및 면역검정 접근법을 포함하나 이에 제한되지는 않음)에 의해 달성될 수 있거나, 또는 임의의 적합한 방법이 본원에 기재된 마커 중 하나 이상을 검출 및 측정하

는데 이용될 수 있다.

- [0039] 용어 "검출"은 검출할 대상의 존재, 부재 또는 양을 확인하는 것을 지칭한다. 비-제한적 예는 DNA 분자, 단백질, 펩티드, 단백질 복합체, RNA 분자 또는 대사물의 검출을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0040] 용어 "차등적으로 존재하는"은 대조 참조군 또는 비-이환된 건강한 대조 대상체와 비교하였을 때의 대상체로부터 수득한 샘플에 존재하는 마커의 양 및/또는 빈도의 차이를 지칭한다. 마커는 양, 빈도 또는 둘 다의 관점에서 차등적으로 존재할 수 있다.
- [0041] 용어 "모니터링"은 계속적으로 변화하는 파라미터의 변화를 기록하는 것을 지칭한다.
- [0042] 용어 "진단적" 또는 "진단"은 본원에서 교환가능하게 사용되며, 병리학적 상태, 또는 병리학적 상태의 하위유형의 존재 또는 특성, 즉 결장 폴립의 존재 또는 위험을 확인하는 것을 의미한다. 진단 방법은 그의 감도 및 특이도가 상이하다. 진단 방법이 상태의 확정 진단을 제공하지 않을 수 있으나, 진단을 돕는 양성 지표를 제공한다면 그로써 충분하다.
- [0043] 용어 "예후"는 재발 및 치료 반응을 포함하여, 질환 또는 질환 진행의 가능성의 예측을 지칭하도록 본원에 사용된다.
- [0044] 용어 "예측"은 환자가 양성인지 음성인지에 관계없이 특정한 임상 결과를 가질 가능성을 지칭하도록 본원에 사용된다. 본 개시내용의 예측 방법은 임의의 특정한 환자에 대한 가장 적절한 치료 양식을 선택하여 치료를 결정하는데 임상적으로 사용될 수 있다.
- [0045] 용어 "보고서"는 본 발명의 방법으로부터 의사에게 제공되는 인쇄된 결과물을 지칭하며, 이는 필요에 따라 결론을 내리지 않기도 하고 내리기도 한다. 보고서는 병리학적 상태의 존재, 그의 특성, 또는 그에 대한 위험을 나타낼 수 있다. 보고서는 또한 어떤 치료가 가장 적절한지 (예를 들어, 비처치, 수술, 추가 시험, 또는 치료제 투여) 나타낼 수 있다.
- [0046] **II. 일반적 개관**
- [0047] 질환에 대한 진단, 예후 및 예측된 약물 반응에 대한 바이오마커 프로파일의 개발이 의학계에 유용할 수 있다.
- [0048] 본 개시내용은 임상적 상태 또는 건강의 악화 또는 개선을 나타내는 바이오마커를 결정하기 위해 컴퓨터 판독가능한 매체에 의해 지시되는 프로세서에 의해 실행되는 알고리즘과 커플링된 다양한 검증을 이용하여 개체로부터의 복합 생물학적 샘플을 분석하는 방법, 조성물, 시스템, 및 키트를 제공한다. 일반적으로, 방법은 분자 생물학의 다양한 수준으로부터 다양한 분자를 사용하며, 예를 들어 질환, 예컨대 결장암, 결장 폴립, 및 다양한 결장직장 질환의 바이오마커 또는 바이오마커 프로파일을 확인하기 위한 생물학적 시스템의 폴리뉴클레오티드 (DNA 또는 RNA), 폴리펩티드, 및 대사물 수준이 고려된다.
- [0049] 본 개시내용은 또한 개체에서의 결장 폴립 또는 결장암의 존재 또는 회복에 대한 진단, 예측, 예후, 또는 모니터링에 유용한 바이오마커 및 시스템을 제공한다.
- [0050] 본 개시내용은 또한 일반적으로 본원에 제공된 바이오마커의 검출에 사용되는 조성물, 설명서, 및 개체에서의 결장 폴립 또는 결장암의 진단, 예측, 예후, 존재 또는 회복을 나타내는 보고서를 포함할 상업적 진단 키트를 제공한다. 보고서에 의해 제공되는 임상적 예측 또는 상태는 예를 들어 아직 임상적으로 결장 폴립 또는 암종이 존재하지 않는 개체에서의 특정의 기간 내에 또는 주어진 연령에서 대상체에서 임상적으로 명백한 결장 폴립 및 결장암이 발생할 가능성, 기회 또는 위험을 나타낼 수 있다.
- [0051] **III. 방법**
- [0052] 본 개시내용은 질량 분광측정법에 의해 수득한 데이터를 이용하여, 프로테옴 및/또는 게놈 패턴에 기초한 의학적 진단 방법을 제공한다. 방법은 프로테옴 및/또는 게놈 패턴에 기초한 그의 질환 단계에 따라 환자를 분류하는 것을 허용한다.
- [0053] 결장직장암 (또한 결장암, 직장암 또는 장암으로 알려져 있음)은 결장 또는 직장에서의 비제어된 세포 성장으로부터 발생하는 암이다. 추가로, 본 개시내용은 결장 폴립 및 결장직장암의 의학적 진단을 위한 새로운 바이오마커를 제공한다.
- [0054] 결장 폴립은 대장 또는 결장의 내막 상에 형성되는 세포의 양성 클럼프이다. 거의 모든 폴립은 초기에는 비-악성이다. 그러나, 시간이 지나 일부는 암성 병변이 될 수 있다. 대부분의 결장 폴립의 원인은 알려져 있지 않

으나, 이들은 성인에서 흔히 나타난다. 결장 폴립은 무증상이기 때문에, 결장 폴립에 대한 정기적 스크리닝이 권고된다. 현재, 폴립에 대한 스크리닝에 사용되는 방법은 매우 침습적이며, 고가이다. 따라서, 결장암의 예방 및 감소에 있어서의 대장내시경 스크리닝의 이점에도 불구하고, 이러한 절차가 권고되는 사람들 중 다수는 주로 비용에 대한 우려, 불편, 및 유해 사례 때문에 이를 받기를 꺼려한다. 미국에서만 수천만명의 사람이 이러한 집단으로 나타난다.

[0055] 환자가 결장 폴립, 선종, 또는 암성 종양, 예컨대 암종의 존재에 대해 보다 높은 위험을 가질 가능성을 분류하는 것을 돕는 분자 시험은 의사가 대장내시경을 받기를 꺼려하는 것에 대한 환자의 자세 및 행동을 안내하도록 도울 수 있다. 증가된 대장내시경 스크리닝 준수성은 암 또는 전암성 선종의 조기 검출 및 결장암-관련 이환율 및 사망률의 감소로 이어질 것이다.

[0056] 본 개시내용은 대장내시경보다 덜 침습적이고, 개체의 단백질 발현 핑거프린트 또는 프로파일을 결정할 단백질 바이오마커 시험을 제공한다. 본 개시내용의 일부 적용에서, 보고서는 개체의 폴립 상태의 예측된 가능성 및/또는 결장 폴립 또는 결장암의 발생 위험에 기초하여 작성된다. 따라서, 본 개시내용은 개체의 결장 폴립 상태 및/또는 결장 폴립, 또는 결장암의 발생 위험에 대한 정보를 제공하는 방법, 키트, 조성물 및 시스템을 제공한다.

[0057] 본 개시내용의 한 측면에서, 단백질-기반 분류자 (예를 들어, 바이오마커 프로파일)의 세트가 환자에서의 결장 폴립, 선종 또는 암종의 존재 또는 부재에 대한 대장내시경 절차 결과의 예측을 가능하게 하는 LCMS-기반 절차에 의해 확인되었다.

[0058] 본 개시내용의 한 측면에서, LCMS-기반 접근법이 폴립, 선종, 또는 종양을 가질 가능성이 더 큰 환자를 식별하는 하나 이상의 분류자를 포함할 수 있는 혈장-단백질-기반 분자 특징부를 확인하는데 이용되었다.

[0059] 본 개시내용의 한 측면에서, 분류자는 어떤 개체가 폴립, 선종, 또는 종양을 가질 가능성이 없는지, 이에 따라 누가 대장내시경을 받을 필요가 없는지를 결정하는데 사용된다.

[0060] 본 개시내용의 한 측면에서, 분류자는 절차 전후의 분류자 값을 비교하여 대장내시경 동안 의심되는 폴립 제거의 완전성을 측정하는데 사용된다.

[0061] 본 개시내용의 한 측면에서, 분류자는 소위 간헐성 질환을 포착하기 위해 정기적 스크리닝 대장내시경 사이의 간격 동안 사용된다.

[0062] 본 개시내용의 한 측면에서, 분류자는 상승된 위험 프로파일을 갖는 환자에서의 연속적 대장내시경 사이의 시간을 증가시키는데 사용된다. 상승된 위험 프로파일을 갖는 환자의 예는 이전에 용종절제술을 받았거나 또는 다른 병리상태를 갖는 환자를 포함할 수 있다.

[0063] 본 개시내용은 전체 단백질 폴리펩티드 셋을 따라 효소적 절단 (예를 들어, 트립신 소화 등)이 일어나는 위치와 함께 무손상 단백질로부터 유래된 특정한 단편의 크기 및 서열이 결장의 이환된 상태의 특징이라는 관점에서 혈액 단백질 단편화 프로파일을 생성 및 분석하는 방법을 제공한다.

[0064] 본 개시내용에 의해 제공된 방법, 키트, 조성물 및 시스템은 또한 적용에 따라 전체적으로 또는 부분적으로 자동화될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0065] A. 알고리즘-기반 방법

[0066] 본 개시내용은 결장 폴립 또는 결장암을 갖는 환자에 대한 임상 결과를 예측하기 위한 알고리즘-기반 진단 검정을 제공한다. 하나 이상의 단백질 바이오마커의 발현 수준이 단독으로 사용되거나 또는 기능적 하위세트로 정렬되어 임상 결과의 가능성을 예측하는데 사용될 수 있는 정량적 스코어를 계산할 수 있다.

[0067] 본 개시내용의 "바이오마커" 또는 "마커"는 특정한 겔보기 분자량의 폴리펩티드, 유전자, 예컨대 DNA 또는 RNA, 또는 DNA 또는 RNA의 유전적 변이, 그의 결합 파트너, 스플라이스-변이체일 수 있다. 바이오마커는 아미노산 서열의 단백질 또는 단백질 단편 또는 전이 이온, 또는 단백질 아미노산 서열 상의 하나 이상의 변형일 수 있다. 또한, 단백질 바이오마커는 아미노산 서열의 단백질 또는 단백질 단편 또는 전이 이온의 결합 파트너일 수 있다.

[0068] 본 개시내용의 방법의 실시예에 의해 제공된 알고리즘-기반 검정 및 연관 정보는 결장 종양을 앓고 있는 환자에서 최적의 치료 의사 결정을 용이하게 한다. 예를 들어, 이러한 임상적 도구는 의사가 폴립 또는 암종을 가질 가능성이 낮아 항암 치료를 필요로 하지 않을 환자, 또는 공격성 암을 가질 가능성이 높아 항암 치료를 필요로 할

환자를 확인할 수 있도록 할 것이다.

[0069] 정량적 스코어는 특정 알고리즘의 적용에 의해 결정될 수 있다. 본원에 개시된 방법에서 정량적 스코어를 계산 하는데 사용되는 알고리즘은 바이오마커 또는 바이오마커의 군의 발현 수준 값을 그룹핑할 수 있다. 바이오마커의 특정한 군의 형성은 또한 정량적 스코어에 대한 바이오마커 또는 바이오마커 하위세트 (예를 들어 분류자)의 다양한 발현 수준의 기여를 수학적으로 측량하는 것을 용이하게 할 수 있다. 본 개시내용은 정량적 스코어를 계산하기 위한 다양한 알고리즘을 제공한다.

[0070] B. 데이터의 정규화

[0071] 본원에 개시된 방법에 사용되는 발현 데이터는 정규화될 수 있다. 정규화는 유전자 또는 단백질 발현의 처리 및 검출에 관련된 계통적 변동 측정값의 원치않는 공급원을 제거하기 위해, 예를 들어 검정된 유전자 또는 단백질 수준의 양의 차이 및 사용되는 주형의 품질의 가변성을 교정하는 과정을 지칭한다. 계통적 변동의 다른 공급원은 실험실 처리 조건에 기인한다.

[0072] 일부 경우에, 실험실 처리 조건의 정규화를 위한 정규화 방법이 이용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 실험실 처리의 정규화의 비-제한적 예는 데이터 생성 과정 동안 사용되는 기기, 시약, 및 장치, 및/또는 데이터 수집의 날짜 및 시간 또는 경과 시간 사이의 계통적 차이를 계산하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0073] 적절한 조건 하에 발현 수준이 유의하게 상이하지 않은, 즉 특정한 샘플 유형에서 안정화되고 일정한 발현 수준을 갖는 것으로 알려진 특정의 정규화 표준 유전자 또는 단백질의 발현을 도입함으로써 정규화를 위한 검정을 제공할 수 있다. 본 개시내용에 사용될 수 있는 적합한 정규화 유전자 및 단백질은 하우스키핑 유전자를 포함한다. (예를 들어, 문헌 [E. Eisenberg, et al., Trends in Genetics 19(7):362-365 (2003)] 참조). 일부 적용에서, 정규화 바이오마커 (유전자 및 단백질)는 또한 결장 폴립을 갖지 않는 환자에 비해 결장 폴립 또는 암에서 유의미하게 상이한 발현 수준을 나타내지 않는 것으로 알려진 참조 유전자로 지칭된다. 일부 적용에서, 사용될 수 있고 데이터 정규화에 사용하기 위한 공지된 특성을 갖는 특성을 나타내는 안정한 동위원소 표지된 표준물을 추가하는 것이 유용할 수 있다. 다른 적용에서, 표준의 고정된 샘플을 기기 및 일상적 측정 가변성을 계산하기 위한 각각의 분석 배치를 이용하여 측정할 수 있다.

[0074] 일부 적용에서, 진단, 예후 및 예측 유전자는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 또는 50개 또는 그 초과 참조 유전자 및 단백질의 평균에 대해 정규화될 수 있다. 정규화는 모든 검정된 바이오마커의 평균 또는 중간 신호에 기초하거나 또는 전체 바이오마커 정규화 접근법에 의할 수 있다. 통상의 기술자는 정규화가 다수의 방법에 의해 달성될 수 있으며, 상기 기재된 기술은 단지 예시적인 것으로 의도된다는 것을 인지할 것이다.

[0075] C. 데이터의 표준화

[0076] 본원에 개시된 방법에 사용되는 발현 데이터는 표준화될 수 있다. 표준화는 모든 유전자를 효과적으로 비교 스케일 상에 놓는 과정을 지칭한다. 이는 일부 유전자가 다른 것보다 큰 변동 (보다 넓은 범위의 발현)을 나타낼 것이기 때문에 수행된다. 표준화는 그 유전자 또는 단백질에 대한 모든 샘플에 대해 각각의 발현 값을 그의 표준 편차로 나누어 수행된다.

[0077] D. 임상 결과 스코어

[0078] 식별 바이오마커의 하위선택 및 분류 모델의 구축을 위한 기계 학습 알고리즘을 이용하여 임상 결과 스코어를 결정할 수 있다. 이러한 알고리즘은 탄성 네트워크, 랜덤 포레스트, 서포트 벡터 머신, 및 로지스틱 회귀를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 알고리즘은 중요한 바이오마커 특징부에 대해 수행될 수 있고, 기초 측정값을 예를 들어 임상 결과, 질환 위험, 치료 반응, 및/또는 질환 상태의 분류와 관련된 스코어 또는 확률로 전환시킬 수 있다.

[0079] 일부 적용에서, 정량적 스코어의 증가는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다. 일부 적용에서, 정량적 스코어의 감소는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다.

[0080] 일부 적용에서, 참조 프로파일과 유사한 환자의 바이오마커 프로파일은 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과,

질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다. 일부 적용에서, 참조 프로파일과 유사하지 않은 환자의 바이오마커 프로파일은 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다.

[0081] 일부 적용에서, 하나 이상의 바이오마커 역치 값의 증가는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다. 일부 적용에서, 하나 이상의 바이오마커 역치 값의 감소는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다.

[0082] 일부 적용에서, 정량적 스코어, 하나 이상의 바이오마커 역치, 유사한 바이오마커 프로파일 값 또는 그의 조합의 증가는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다. 일부 적용에서, 정량적 스코어, 하나 이상의 바이오마커 역치, 유사한 바이오마커 프로파일 값 또는 그의 조합의 감소는 불량한 임상 결과, 우수한 임상 결과, 질환의 높은 위험, 질환의 낮은 위험, 완전 반응, 부분 반응, 안정한 질환, 비-반응, 및 질환 관리를 위해 권고된 치료의 가능성의 증가를 나타낸다.

[0083] E. 샘플 제조 및 처리

[0084] 샘플을 분석하기 전에 샘플에 대해 하나 이상의 샘플 제조 작업을 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 일반적으로, 이러한 샘플 제조 작업은 세포 또는 조직으로부터의 세포내 물질의 추출 및 단리와 같은 작업, 예컨대 샘플로부터의 핵산, 단백질, 또는 다른 거대분자의 추출을 포함할 수 있다.

[0085] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 샘플 제조는 원심분리, 친화성 크로마토그래피, 자기성 분리, 면역검정, 핵산 검정, 수용체-기반 검정, 세포측정 검정, 비색 검정, 효소적 검정, 전기영동 검정, 전기화학적 검정, 분광학적 검정, 크로마토그래피 검정, 현미경 검정, 지형 검정, 열량측정 검정, 방사성동위원소 검정, 단백질 합성 검정, 조직학적 검정, 배양 검정, 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 샘플 제조는 주어진 검정에 의해 검출되는 농도 수준의 적절한 범위를 확실하게 하기 위해 적절한 용매 및 양에 의한 희석을 추가로 포함할 수 있다.

[0087] 샘플의 세포간 공간으로부터 핵산 및 거대분자에 접근하는 것은 일반적으로 물리적 방법, 화학적 방법, 또는 둘다의 조합에 의해 수행될 수 있다. 방법의 일부 적용에서, 조 추출물의 단리 후에, 핵산, 단백질, 세포막 입자 등을 분리하는 것이 종종 바람직할 수 있다. 방법의 일부 적용에서, 핵산을 그의 단백질, 및 세포막 입자와 함께 유지하는 것이 바람직할 수 있다.

[0088] 본원에 제공된 방법의 일부 적용에서, 핵산 및 단백질은 본 개시내용의 방법을 이용하여 분석하기 전에 생물학적 샘플로부터 추출될 수 있다. 추출은 세제 용해물, 음파처리, 또는 유리 비드와의 볼텍싱의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 수단에 의해 수행될 수 있다.

[0089] 일부 적용에서, 분자는 구배 원심분리 (예를 들어, 세슘 클로라이드 구배, 수크로스 구배, 글루코스 구배 등), 원심분리 프로토콜, 비등, 정제 키트를 사용하는 기술, 및 작용제 추출 방법을 이용하는 액체 추출의 사용, 예컨대 트리졸 또는 DNAzol을 사용하는 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 적합한 임의의 기술을 이용하여 단리될 수 있다.

[0090] 샘플은 바람직한 검출 방법에 따른 표준 생물학적 샘플 제조에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 질량 분광측정법 검출의 경우에, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플은 원심분리되고, 여과되고, 면역친화성 칼럼에 의해 처리되고, 분획으로 분리되고, 부분적으로 소화될 수 있다 (이들의 조합도 가능함). 다양한 분획이 LCMS 로딩 완충제를 비롯하여, 검출 및 분석에 적절한 담체, 예컨대 완충제 또는 다른 유형의 로딩 용액에 재현탁될 수 있다.

[0091] F. 검출의 방법

[0092] 본 개시내용은 생물학적 샘플에서 바이오마커를 검출하는 방법을 제공한다. 바이오마커는 단백질, 대사물, DNA 분자, 및 RNA 분자를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 결장 폴립을 갖거나, 또는 결장 폴립이 발생할 가능성이 있는 대상체에서 차등적으로 발현되는 단백질 바이오마커의 발견에 기초한다. 따라서, 생물학적 샘플에서 이들 차등적으로 발현되는 바이오마커 중 하나 이상의 검출은 대상체가

결장 폴립을 앓을 위험이 있거나 또는 앓고 있는지의 여부 및 상태의 특성 또는 상태가 어떤 유형인지에 대한 유용한 정보를 제공한다. 임의의 적합한 방법이 본원에 기재된 바이오마커 중 하나 이상을 검출하는데 이용될 수 있다.

[0093] 본 개시내용에서 사용될 수 있는 유용한 분석물 포획 작용제는 항체, 예컨대 항체를 함유하는 조 혈청, 정제된 항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 합성 항체, 항체 단편 (예를 들어, Fab 단편); 항체 상호작용 작용제, 예컨대 단백질 A, 탄수화물 결합 단백질, 및 다른 상호작용제; 단백질 상호작용제 (예를 들어, 아비딘 및 그의 유도체); 펩티드; 및 소형 화학 물질, 예컨대 효소 기질, 보조인자, 금속 이온/킬레이트, 및 합텐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항체는 표적 또는 고체 표면 (예를 들어, 바이오칩 및 칼럼)에 대한 결합을 최적화하기 위해 변형되거나 또는 화학적으로 처리될 수 있다.

[0094] 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커는 면역검정을 이용하여 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다. 면역검정은 항원 (예를 들어, 단백질 또는 펩티드 상의 부위, 바이오마커 표적)에 특이적으로 결합하거나 또는 이를 인식하는 항체를 사용하는 검정이다. 방법은 생물학적 샘플을 항체와 접촉시키는 단계 및 샘플에서 항체가 항원과 복합체를 형성하도록 하는 단계, 샘플을 세척하는 단계 및 항체-항원 복합체를 검출 시약으로 검출하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 바이오마커를 인식하는 항체는 상업적으로 입수가 가능할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 바이오마커를 인식하는 항체는 항체 생산의 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0095] 대안적으로, 샘플 중의 마커는 간접 검정을 이용하여 검출될 수 있으며, 여기서는 예를 들어 제2 표지된 항체를 사용하여 결합된 마커-특이적 항체를 검출한다. 검출가능한 표지의 예는 자기 비드 (예를 들어, 디나비즈 (DYNABEADS)TM), 형광 염료, 방사성표지, 효소 (예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시드, 알칼리성 포스파타제 및 다른 통상적으로 사용되는 것), 및 열량측정 표지, 예컨대 콜로이드성 금 또는 유색 유리 또는 플라스틱 비드를 포함한다. 샘플 중의 마커는 경쟁 또는 억제 검정을 이용하고/거나 이러한 검정에서 검출될 수 있으며, 여기서는 예를 들어 마커의 특징적인 에피토프에 결합하는 모노클로날 항체를 혼합물과 동시에 인큐베이션한다.

[0096] 면역검정을 이용하여 항원 검출하기 위한 조건은 사용되는 특정한 항체에 따라 달라질 것이다. 또한, 인큐베이션 시간은 검정 포맷, 마커, 용액의 부피, 농도 등에 따라 달라질 것이다. 면역검정은 사용되는 항체에 따라 소정 범위의 온도, 예컨대 10℃ 내지 40℃ 상에서 수행될 수 있으나, 일반적으로는 실온에서 수행될 것이다.

[0097] 출발 기초로서 본 개시내용의 바이오마커의 검출을 검정에 적합하도록 하기 위해 이용될 수 있는 관련 기술분야에 공지된 다양한 유형의 면역검정이 존재한다. 유용한 검정은 예를 들어, 효소 면역 검정 (EIA), 예컨대 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA)을 포함할 수 있다. 이러한 접근법의 다수의 변형이 존재하지만, 이들은 유사한 개념에 기초한다. 예를 들어, 항원이 고체 지지체 또는 표면에 결합될 수 있다면, 항원은 이를 특이적 항체와 반응시킴으로써 검출될 수 있고, 항체는 이를 이차 항체와 반응시키거나 또는 일차 항체에 표지를 직접 혼입시켜 정량화될 수 있다. 대안적으로, 항체는 고체 표면 또는 부가된 항원에 결합될 수 있다. 이어서, 항원 상의 특징적인 에피토프를 인식하는 제2 항체는 부가되고 검출될 수 있다. 이는 빈번하게 '샌드위치 검정'으로 지칭되며, 높은 백그라운드 또는 비-특이적 반응의 문제를 방지하기 위해 빈번하게 이용될 수 있다. 이러한 유형의 검정은 생물학적 샘플에서 낮은 농도의 항원을 측정하기에 충분한 정도로 민감하며 재현가능하다.

[0098] 면역검정은 샘플에서의 마커의 존재 또는 부재 뿐만 아니라 샘플에서의 마커의 양을 결정하는데 이용될 수 있다. 항체-마커 복합체의 양 또는 존재를 측정하는 방법은 형광, 발광, 화학발광, 흡광도, 반사도, 투과도, 복굴절 또는 굴절률 (예를 들어, 표면 플라즈몬 공명, 타원편광측정법, 공명 거울 방법, 격자 커플러 도파관 방법 또는 간섭측정법)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로 이러한 시약은 광학 검출 방법, 예컨대 다양한 형태의 현미경검사, 영상화 방법 및 비-영상화 방법에 사용된다. 전기화학적 방법은 전압전류법 및 전류측정법을 포함한다. 고주파 방법은 다극성 공명 분광분석법을 포함한다.

[0099] 한 측면에서, 본 개시내용은 바이오마커의 검출을 위한 항체를 사용할 수 있다. 본 발명의 검정의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 항체가 만들어질 수 있으며, 이는 관련 기술분야에 공지된 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 폴리클로날 항체는 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 또는 말에 다량의 항체에 대한 항원을 주사하여 생산될 수 있다. 이러한 동물로부터 단리된 혈액은 폴리클로날 항체-동일한 항원에 결합하는 다중 항체를 함유한다. 대안적으로, 폴리클로날 항체는 난황에서의 폴리클로날 항체의 생성을 위한 항원을 닭에 주사하여 생산될 수 있다. 또한, 항체는 바이오마커에 대해 변형된 형태, 예컨대 바이오마커의 인산화된 형태를 특이적으로 인식하는 항체가 만들어질 수 있으며, 즉 이들은 인산화 후에 티로신 또는 세린을 인식할 것이나, 포스페이트의 부재 하에서는 그렇지 않을 것이다. 이러한 방식으로, 항체는 특정한 바이오마커의 인산화 상태를 결정하는데 사용될 수 있다.

- [0100] 항체는 상업적으로 입수가가능하거나 또는 널리-확립된 방법을 이용하여 생산될 수 있다. 항원의 단일 에피토프에 특이적 항체를 수득하기 위해, 항체-분비 림프구를 동물로부터 단리하고, 이를 암 세포주와 융합하여 불멸화시킨다. 융합된 세포는 하이브리도마로 지칭되며, 이는 계속적으로 성장하여 배양물에 항체를 분비할 것이다. 단일 하이브리도마 세포는 희석 클로닝에 의해 단리되어 모두 동일한 항체를 생산하는 세포 클론을 생성하며, 이러한 항체는 모노클로날 항체로 지칭된다.
- [0101] 폴리클로날 및 모노클로날 항체는 여러 방식으로 정제될 수 있다. 예를 들어, 한 가지 방식은 박테리아 단백질, 예컨대 단백질 A, 단백질 G, 단백질 L 또는 재조합 융합 단백질, 단백질 A/G에 커플링되는 항원-친화성 크로마토그래피를 이용하고, 이어서 UV 광을 통해 용리 분획의 280 nm에서의 흡광도를 검출하여 항체를 함유하는 분획을 결정함으로써 항체를 단리할 수 있다. 단백질 A/G는 인간 IgG의 모든 하위부류에 결합하며, 이로 인해 그의 하위부류가 결정되지 않은 폴리클로날 또는 모노클로날 IgG 항체를 정제하는데 유용해진다. 또한, 이는 IgA, IgE, IgM 및 (보다 적은 정도로) IgD에 결합한다. 단백질 A/G는 또한 마우스 IgG의 모든 하위부류에 결합하지만, 마우스 IgA, IgM 또는 혈청 알부민에는 결합하지 않는다. 이러한 특징으로 인해 단백질 A/G가 IgA, IgM 및 혈청 알부민으로 인한 방해 없이 마우스 모노클로날 IgG 항체를 정제 및 검출하는데 사용된다.
- [0102] 항체는 상이한 부류 또는 이소형의 분자, 예를 들어 IgA, IgA IgD, IgE, IgM 및 IgG로부터 유래될 수 있다. IgA는 체액에서의 분비를 위해 설계되는 반면, IgM과 같은 다른 것들은 세포 표면 상에서 발현되도록 설계된다. 생물학적 연구에서 가장 유용한 항체는 IgG 부류로, 이는 제조 및 분비되고 특이적 항원을 인식할 수 있는 단백질 분자이다. IgG는 2개의 "중"쇄 및 2개의 "경"쇄를 포함하는 2개의 서브유닛으로 구성된다. 이들은 대칭적 구조로 어셈블리되고, 각각의 IgG는 2개의 동일한 항원 인식 도메인을 갖는다. 항원 인식 도메인은 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 아미노산의 조합이다. 분자는 대략 "Y"와 같은 형태를 갖고, 분자의 아암/팁은 항원-인식 영역 또는 Fab (단편, 항원 결합) 영역을 포함하는 한편, Fc (단편, 결정화가능한) 영역의 줄기는 인식에 관여하지 않고, 매우 일정하다. 불변 영역은 동일한 이소형의 모든 항체에서 동일하지만, 상이한 이소형의 항체에서는 상이하다.
- [0103] 또한, 웨스턴 블롯팅에 의한 분획화 후에 단백질을 검출하는데 항체를 사용하는 것이 가능하다. 한 측면에서, 본 개시내용은 바이오마커의 검출을 위해 웨스턴 블롯팅을 이용할 수 있다. 웨스턴 블롯 (단백질 이뮤노블롯)은 주어진 샘플 또는 샘플로부터 단백질 추출물에서 특정 단백질을 검출하는데 이용되는 분석 기술이다. 이는 겔 전기영동, SDS-PAGE를 이용하여 천연 단백질을 그의 3차원 구조에 의해 분리하거나 또는 변성 조건 하에 전개시켜 단백질을 그의 길이에 의해 분리할 수 있다. 겔 전기영동에 의한 분리 후에, 이어서 단백질을 막 (전형적으로, 니트로셀룰로스 또는 PVDF)으로 전달한다. 이어서, SDS-PAGE로부터 막으로 전달된 단백질을 부드러운 교반 하에 특정한 항체와 인큐베이션하고, 세정하여 비-특이적 결합을 제거할 수 있으며, 블롯에 결합된 단백질-항체 복합체는 1-단계 또는 2 단계 검출 방법을 이용하여 검출될 수 있다. 1 단계 방법은 관심 단백질을 인식할 뿐만 아니라 검출가능한 표지, 종종 공지된 단백질 태그에 대해 이용가능한 프로브를 함유하는 프로브 항체를 포함한다. 2-단계 검출 방법은 리포터 효소 또는 이에 결합된 리포터를 갖는 이차 항체를 포함한다. 적절한 참조 대조군과 함께, 이러한 접근법을 이용하여 단백질의 존재비를 측정할 수 있다.
- [0104] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법은 유동 세포측정법을 이용할 수 있다. 유동 세포측정법은 바이오마커 검출, 정량화 (세포 계수) 및 세포 단리에 이용될 수 있는 레이저 기반의 생물물리학적 기술이다. 이러한 기술은 건강 장애, 특히 혈액 암의 진단에 통상적으로 이용된다. 일반적으로, 유동 세포측정법은 유체 스트림에 단일 세포를 현탁시켜 작업하며, 여기서 단일 파장의 광 (통상적으로 레이저 광)의 빔은 액체의 스트림 위로 향하고, 통과 세포에 의해 발생하는 산란광은 전자 검출 장치에 의해 검출된다. 형광-활성화 세포 분류 (FACS)는 관심 세포 상에서 항원을 검출하기 위해 종종 형광-표지된 항체의 도움을 이용하는 전문화된 유형의 유동 세포측정법이다. FACS에 사용되는 항체 표지의 이러한 추가의 특징은 특이적 광 산란 및 각각의 세포 형광-표지된 세포의 형광 특성에 기초한 동시 다중파라미터 분석 및 정량화를 제공하며, 이는 관심 세포의 집단의 물리적 분리를 제공할 뿐만 아니라 종래의 유동 세포측정법도 그러하다.
- [0105] 광범위한 형광단이 유동 세포측정법에서 표지로 사용될 수 있다. 형광단은 전형적으로 세포 상의 또는 내의 표적 특징부를 인식하는 항체에 부착된다. 적합한 형광 표지의 예는 플루오레세인 (FITC), 5,6-카르복시메틸 플루오레세인, 텍사스 레드, 니트로벤즈-2-옥사-1,3-디아졸-4-일 (NBD) 및 시아닌 염료 Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5 및 Cy7을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 형광 표지, 예컨대 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)® 염료, DNA 내용물 염료, 예컨대 DAPI, 핵스트 염료가 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 모두 다양한 상업적 공급원으로부터 용이하게 입수할 수 있다. 각각의 형광단은 특징적인 피크 여기 및 방출 파장을 가지며, 방출 스펙트럼은 종종 중첩된다. 이들 플루오르에 대한 흡수 및 방출 최대값은 각각 FITC (490 nm; 520 nm), Cy3 (554

nm; 568 nm), Cy3.5 (581 nm; 588 nm), Cy5 (652 nm; 672 nm), Cy5.5 (682 nm; 703 nm) 및 Cy7 (755 nm; 778 nm)이고, 이에 따라 많은 스펙트럼 중첩을 갖지 않는 것을 선택하는 것이 이들의 동시 검출을 허용한다. 형광 표지는 다양한 상업적 공급원으로부터 입수할 수 있다. 구별가능한 형광 표지의 최대 개수는 대략 17 또는 18 개 정도의 상이한 형광 표지일 것으로 생각된다. 이러한 수준의 복합체 판독은 인공물을 제한하기 위한 고된 최적화 뿐만 아니라 중첩 스펙트럼을 분리하기 위한 복잡한 디컨볼루션 알고리즘을 필요로 한다. 양자 점은 때때로 그의 보다 좁은 방출 피크로 인해 종래의 형광단 대신에 사용된다. 검출에 이용될 수 있는 다른 방법은 동위원소 표지된 항체, 예컨대 탄타나이드 동위원소를 포함한다. 그러나, 이러한 기술은 궁극적으로는 세포를 파괴하여, 추가의 분석을 위해 이를 회수할 수 없게 된다.

[0106]

한 측면에서, 본 개시내용의 방법은 본 개시내용의 바이오마커의 발현 수준을 검출하기 위해 면역조직화학을 이용할 수 있다. 따라서, 각각의 마커에 특이적인 항체가 조직 샘플에서 본 발명의 바이오마커의 발현을 검출하는데 사용된다. 항체는 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 합텐 표지, 예컨대 비오틴, 또는 효소, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제 또는 알칼리성 포스파타제를 사용하는 항체 자체의 직접적인 표지에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 비표지된 일차 항체가 일차 항체에 특이적인 항혈청, 폴리클로날 항혈청 또는 모노클로날 항체를 포함하는 표지된 이차 항체와 함께 사용된다. 면역조직화학 프로토콜은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 프로토콜 및 항체는 상업적으로 입수가능하다. 대안적으로, 조직 샘플에서 발현 수준을 결정하는데 유용하게 될 본원에 개시된 바와 같은 바이오마커 또는 변형된 버전의 바이오마커 또는 결합 파트너에 대한 항체를 만들 수 있다.

[0107]

한 측면에서, 본 개시내용의 방법은 바이오칩을 사용할 수 있다. 바이오칩은 다수의 거대분자를 스크리닝하는데 사용될 수 있다. 이러한 기술에서 거대분자는 바이오칩의 표면에 정렬된 어레이 포맷으로 부착된다. 시험 영역의 격자 패턴은 영상화 소프트웨어에 의해 분석되어 그의 미리결정된 위치 (주소)에서 개별 분석물을 신속하게 동시에 정량화하도록 한다. CCD 카메라는 민감하며, 고해상도 센서가 칩 상에서 매우 낮은 수준의 광을 정확하게 검출 및 정량화할 수 있다.

[0108]

바이오칩은 고정된 핵산 분자, 전장 단백질, 항체, 아피바디 (모노클로날 항체를 모방하도록 조작된 소형 분자), 압타머 (핵산-기체 리간드) 또는 화학적 화합물을 사용하여 설계될 수 있다. 칩은 1개의 칩 상에서 여러 거대분자 유형을 검출하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 칩은 1개의 칩 상에서 핵산 분자, 단백질 및 대사물을 검출하도록 설계될 수 있다. 바이오칩은 단일 샘플에서 패널 바이오마커를 동시에 분석하도록 사용 및 설계되며, 이로부터 이들 바이오마커에 대한 대상체 프로파일이 생성된다. 바이오칩의 사용은 다중 분석이 전체 처리 시간 및 요구되는 샘플의 양을 감소시키면서 수행되도록 한다.

[0109]

단백질 마이크로어레이는 본 개시내용에서 이용될 수 있는 특정한 유형의 바이오칩이다. 칩은 지지체 표면, 예컨대 유리 슬라이드, 니트로셀룰로스 막, 비드, 또는 마이크로타이터 플레이트로 이루어지며, 여기에 포획 단백질의 어레이가 고체 표면 상에 배열된 포맷으로 결합된다. 단백질 어레이 검출 방법은 높은 신호 및 낮은 백그라운드를 제공해야 한다. 검출 프로브 분자, 전형적으로 형광 염료로 표지된 것이 어레이에 첨가된다. 프로브 및 고정된 단백질 사이의 임의의 반응은 레이저 스캐너에 의해 관측되는 형광 신호를 방출한다. 이러한 단백질 마이크로어레이는 빠르고, 자동화되고, 진단 시험에 대한 단백질 바이오마커 판독물의 높은 감도를 제공한다. 그러나, 통상의 기술자는 이 기술과 함께 이용될 수 있는 다양한 검출 방법에 존재한다는 것을 바로 이해할 것이다.

[0110]

현재 단백질의 생화학적 활성을 연구하는데 이용되는 적어도 3종의 유형의 단백질 마이크로어레이가 존재한다. 예를 들어, 분석적 마이크로어레이 (또한, 포획 어레이로 공지됨), 기능적 단백질 마이크로어레이 (또한, 표적 단백질 어레이로 공지됨) 및 역상 단백질 마이크로어레이 (RPA)가 존재한다.

[0111]

본 개시내용은 분석적 단백질 마이크로어레이를 이용하는 바이오마커의 검출을 제공한다. 분석적 단백질 마이크로어레이는 항체, 압타머 또는 아피바디의 라이브러리를 이용하여 구축된다. 어레이는 복합체 단백질 용액, 예컨대 혈액, 혈청 또는 세포 용해물로 프로빙되고, 이는 그에 특이적으로 결합하는 단백질 분자를 포획함으로써 기능한다. 다양한 검출 시스템을 이용하는 생성된 결합 반응의 분석은 샘플 중의 특정한 단백질의 발현 수준 뿐만 아니라 결합 친화도 및 특이성의 측정값에 대한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 유형의 단백질 마이크로어레이는 특히 상이한 샘플에서의 단백질 발현을 비교하는데 유용하다.

[0112]

한 측면에서, 본 개시내용의 방법은 기능적 단백질 마이크로어레이를 이용할 수 있으며, 이는 다수의 정제된 전장 기능적 단백질 또는 단백질 도메인을 고정시켜 구축되고, 단백질-단백질, 단백질-DNA, 단백질-RNA, 단백질-인지질, 및 단백질-소형 분자 사용작용의 확인, 효소 활성의 검정 및 항체의 검출 및 그의 특이성의 입증에 이

용된다. 이들 단백질 마이크로어레이 바이오칩은 샘플에서 전체 프로테옴의 생화학적 활성을 연구하는데 사용될 수 있다.

[0113] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법은 역상 단백질 마이크로어레이 (RPA)를 이용할 수 있다. 역상 단백질 마이크로어레이는 마이크로어레이 상에 배열되고, 관심 표적 단백질에 대한 항체로 프로빙된 조직 및 세포 용해물로부터 구축된다. 이들 항체는 전형적으로 화학발광, 형광 또는 비색 검정으로 검출된다. 용해물 중의 단백질 뿐만 아니라, 참조 대조 펩티드가 슬라이드 상에 프린팅되어 단백질 정량화를 허용한다. RPA는 변형된 단백질, 또는 질환의 결과일 수 있으며 이환된 세포에 존재할 수 있는 다른 작용제의 존재의 결정을 허용한다.

[0114] 본 개시내용은 질량 분광분석법 (대안적으로, 질량 분광측정법으로 지칭됨)을 이용하는 바이오마커의 검출을 제공한다. 질량 분광측정법 (MS)은 하전된 입자의 질량-대-전하 비를 측정하는 분석 기술이다. 이는 주로 샘플 또는 분자의 원소 조성을 결정하기 위해, 및 분자, 예컨대 펩티드 및 다른 화학적 화합물의 화학 구조를 밝히기 위해 이용된다. MS는 화학적 화합물을 이온화시켜 하전된 분자 또는 분자 단편을 생성하고, 그의 질량-대-전하 비를 측정함으로써 작동한다. MS 기기는 전형적으로 3개의 모듈로 이루어진다: (1) 기체 상 샘플 분자를 이온으로 전환시킬 수 있는 이온 공급원 (또는, 전기분해 이온화의 경우에, 용액 중에 존재하는 이온을 기체 상으로 이동시키는 이온 공급원), (2) 전자기장에 적용함으로써 이온을 그의 질량에 의해 분류하는 질량 분석기, 및 (3) 인디케이터 양의 값을 측정하고, 이에 따라 존재하는 각각의 이온의 존재비를 계산하기 위한 데이터를 제공하는 검출기.

[0115] 본 개시내용에 사용될 적합한 질량 분광측정 방법은 전기분해 이온화 질량 분광측정법 (ESI-MS), ESI-MS/MS, ESI-MS/(MS)_n, 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화 비행 시간 질량 분광측정법 (MALDI-TOF-MS), 표면-증강 레이저 탈착/이온화 비행 시간 질량 분광측정법 (SELDI-TOF-MS), 탠덤 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (LC-MS/MS) 질량 분광측정법, 규소 상의 탈착/이온화 (DIOS), 이차 이온 질량 분광측정법 (SIMS), 사중극자 비행 시간 (Q-TOF), 대기압 화학적 이온화 질량 분광측정법 (APCI-MS), APCI-MS/MS, APCI-(MS), 대기압 광이온화 질량 분광측정법 (APPI-MS), APPI-MS/MS, 및 APPI-(MS)_n, 사중극자 질량 분광측정법, 푸리에 변환 질량 분광측정법 (FTMS), 및 이온 트랩 질량 분광측정법 (여기서, n은 0 초과와 정수임)을 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 샘플의 기초 단백질체학에 대한 통찰을 얻기 위해, LC-MS가 복합 혼합물의 성분을 분할하는데 통상적으로 이용된다. LC-MS 방법은 일반적으로 프로테아제 소화 및 변성을 포함하며 (통상적으로, 프로테아제, 예컨대 트립신, 및 변성제, 예컨대 삼차 구조를 변성시키는 우레아 및 시스테인 잔기를 캡핑하는 아이오도아세트아미드 포함), 펩티드 질량 핑거프린팅을 이용하는 LC-MS 또는 개별 펩티드의 서열을 유도하기 위한 LC-MS/MS (탠덤 MS)로 이어진다. LC-MS/MS는 복합체 샘플의 단백질체학 분석에 가장 통상적으로 이용되며, 여기서 펩티드 질량은 심지어 고해상도 질량 분광계와 중첩될 수 있다. 인간 혈청과 같은 복합 생물학적 유체의 샘플은 우선 SDS-PAGE 겔 또는 HPLC-SCX 상에서 분리된 후에 LC-MS/MS에서 진행되어 1000종 초과와 단백질의 확인을 허용할 수 있다.

[0117] 다중 질량 분광측정 접근법이 본원에 제공된 본 개시내용의 방법에서 이용될 수 있으나, 일부 적용에서는 관심 단백질의 선택된 하위세트로부터의 생물학적 샘플에서 단백질을 정량화하는 것이 바람직할 수 있다. 본 개시내용에서 이용될 수 있는 이러한 한 MS 기술은 다중 반응 모니터링 질량 분광측정법 (MRM-MS) (또는 대안적으로 선택된 반응 모니터링 질량 분광측정법 (SRM-MS)으로 지칭됨)이다.

[0118] MRM-MS 기술은 삼중 사중극자 (QQQ) 질량 분광계를 이용하여, 관심 폴리펩티드로부터의 양으로 하전된 이온을 선택하고, 양으로 하전된 이온을 단편화하고, 이어서 선택된 양으로 하전된 단편 이온의 존재비를 측정한다. 이러한 측정은 통상적으로 전이로 지칭된다. 예를 들어 방법으로부터 수득된 전이는 표 1을 참조한다.

[0119] 일부 적용에서, MRM-MS는 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)와 커플링되며, 보다 최근에서 초고압 액체 크로마토그래피 (UHPLC)와 커플링된다. 다른 적용에서, MRM-MS는 모든 관심 펩티드 및 단백질에 대해 원하는 LC-MS 전이 측정을 수행하기 위해 QQQ 질량 분광계를 이용하는 UHPLC와 커플링된다.

[0120] 일부 적용에서, 사중극자 비행 시간 (qTOF) 질량 분광계, 비행 시간 비행 시간 (TOF-TOF) 질량 분광계, 오비트랩 질량 분광계, 사중극자 오비트랩 질량 분광계 또는 임의의 사중극자 이온 트랩 질량 분광계가 하나 이상의 관심 펩티드로부터의 양으로 하전된 이온을 선택하는데 활용될 수 있다. 이어서, 단편화된 양으로 하전된 이온을 측정하여, 관심 펩티드 또는 단백질의 정량화를 위해 양으로 하전된 이온의 존재비를 결정할 수 있다.

- [0121] 일부 적용에서, 비행 시간 (TOF), 사중극자 비행 시간 (qTOF) 질량 분광계, 비행 시간 비행 시간 (TOF-TOF) 질량 분광계, 오비트랩 질량 분광계 또는 사중극자 오비트랩 질량 분광계가 정량화를 위한 단편화 없이 관심 단백질로부터의 양으로 하전된 펩티드 이온의 질량 및 존재비를 측정하는데 활용될 수 있다. 본원에서, 분석물 질량 측정의 정확도가 검정의 선택 기준으로 이용될 수 있다. 공지된 조성 및 농도를 갖는 동위원소 표지된 내부 표준이 질량 분광측정 정량화 방법론의 일부로 이용될 수 있다.
- [0122] 일부 적용에서, 비행 시간 (TOF), 사중극자 비행 시간 (qTOF) 질량 분광계, 비행 시간 비행 시간 (TOF-TOF) 질량 분광계, 오비트랩 질량 분광계 또는 사중극자 오비트랩 질량 분광계가 정량화를 위해 관심 단백질의 질량 및 존재비를 측정하는데 이용될 수 있다. 본원에서, 분석물 질량 측정의 정확도가 검정의 선택 기준으로 이용될 수 있다. 임의로, 본원은 질량 분광측정법에 의한 분석 전에 단백질의 단백질분해적 소화를 이용할 수 있다. 공지된 조성 및 농도를 갖는 동위원소 표지된 내부 표준이 질량 분광측정 정량화 방법론의 일부로 이용될 수 있다.
- [0123] 일부 적용에서, 다양한 이온화 기술이 본원에 제공된 질량 분광계에 커플링되어 원하는 정보를 생성할 수 있다. 본 개시내용에서 이용될 수 있는 비-제한적인 예시적 이온화 기술은 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화 (MALDI), 탈착 전기분무 이온화 (DESI), 직접 보조 실시간 (DART), 표면 보조 레이저 탈착 이온화 (SALDI), 또는 전기분무 이온화 (ESI)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0124] 일부 적용에서, HPLC 및 UHPLC는 질량 분광계에 커플링될 수 있고, 다수의 다른 펩티드 및 단백질 분리 기술이 질량 분광측정 분석 전에 수행될 수 있다. 매트릭스 백그라운드로부터 목적 분석물 (예를 들어, 펩티드 또는 단백질)을 분리하는데 이용될 수 있는 일부 예시적인 분리 기술은 단백질 또는 펩티드의 역상 액체 크로마토그래피 (RP-LC), MALDI 이전의 오프라인 액체 크로마토그래피 (LC), 1차원 겔 분리, 2차원 겔 분리, 강한 양이온 교환 (SCX) 크로마토그래피, 강한 음이온 교환 (SAX) 크로마토그래피, 약한 양이온 교환 (WCX), 및 약한 음이온 교환 (WAX)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 기술 중 하나 이상이 질량 분광측정 분석 전에 이용될 수 있다.
- [0125] 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커는 마이크로어레이를 이용하여 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다. 차등적 유전자 발현은 또한 마이크로어레이 기술을 이용하여 확인 또는 확증될 수 있다. 따라서, 발현 프로파일 바이오마커는 마이크로어레이 기술을 이용하여 새로운 또는 고정된 조직에서 측정될 수 있다. 이 방법에서, 관심 폴리뉴클레오티드 서열 (cDNA 및 올리고뉴클레오티드 포함)을 마이크로칩 기판 상에 플레이팅 또는 배열한다. 이어서, 배열된 서열을 관심 세포 또는 조직으로부터의 특이적 DNA 프로브와 혼성화시킨다. mRNA의 공급원은 전형적으로 생물학적 샘플로부터 단리된 총 RNA이며, 상응하는 정상 조직 또는 세포주가 차등적 발현을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0126] 마이크로어레이 기술의 구체적 실시양태에서, cDNA 클론의 PCR 증폭된 삽입물은 조밀한 어레이로 기판에 적용된다. 바람직하게는, 적어도 10,000개의 뉴클레오티드 서열이 기판에 적용된다. 각각 10,000개 요소로 마이크로칩 상에 고정된, 마이크로어레이된 유전자가 엄격한 조건 하의 혼성화에 적합하다. 형광 표지된 cDNA 프로브는 관심 조직으로부터 추출된 RNA의 역전사에 의한 형광 뉴클레오티드의 혼입을 통해 생성될 수 있다. 칩에 적용된 표지된 cDNA 프로브는 어레이 상의 DNA의 각 스폿에 대해 특이적으로 혼성화된다. 비특이적으로 결합된 프로브를 제거하기 위한 엄격한 세척 후에, 마이크로어레이 칩을 장치, 예컨대 공초점 레이저 현미경에 의해 또는 또 다른 검출 방법, 예컨대 CCD 카메라에 의해 스캐닝한다. 각각의 어레이된 요소의 혼성화에 대한 정량화는 상응하는 mRNA 존재비에 대한 평가를 허용한다. 이중 색상 형광을 이용하여, 2개의 RNA 공급원으로부터 생성된 개별적으로 표지된 cDNA 프로브를 어레이에 쌍으로 혼성화시킨다. 이에 따라, 각각의 지정된 유전자에 상응하는 2개의 공급원으로부터의 전사체의 상대적인 존재비가 동시에 결정된다. 마이크로어레이 분석은 상업적으로 입수가능한 장비에 의해 제조업체의 프로토콜에 따라 수행될 수 있다.
- [0127] 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커는 상이한 샘플 집단에서, 정상 및 종양 조직에서, 약물 치료의 존재 또는 부재 하에 mRNA 수준을 비교하여, 유전자 발현의 패턴을 특성화하고, 밀접하게 관련된 mRNA를 식별하고, RNA 구조를 분석하는데 사용될 수 있는 qRT-PCR을 이용하여 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다. RT-PCR에 의한 유전자 발현 프로파일링에서 제1 단계는 생물학적 샘플로부터 RNA를 추출하는 것이고, 이는 RNA 주형의 cDNA로의 역전사 및 PCR 반응에 의한 증폭으로 이어진다. 역전사 반응 단계는 일반적으로 발현 프로파일링의 목적에 따라 특이적 프라이머, 랜덤 육량체 또는 올리고-dT 프라이머를 사용하여 프라임된다. 2개의 가장 통상적으로 사용되는 역전사효소는 조류 골수아세포종 바이러스 역전사효소 (AMV-RT) 및 몰로니(Moloney) 뮤린 백혈병 바이러스 역전사효소 (MLV-RT)이다.

- [0128] PCR 단계는 다양한 열안정성 DNA-의존성 DNA 폴리머라제를 사용할 수 있지만, 전형적으로는 5'-3' 뉴클레아제 활성을 갖지만 3'-5' 교정 엔도뉴클레아제 활성은 결여된 Taq DNA 폴리머라제를 사용한다. 따라서, 택맨™ PCR은 전형적으로 그의 표적 앰플리콘에 결합된 혼성화 프로브를 가수분해하기 위해 Taq 또는 Tth 폴리머라제의 5'-뉴클레아제 활성을 이용하지만, 동등한 5' 뉴클레아제 활성을 갖는 임의의 효소가 사용될 수 있다. PCR 반응에서 전형적인 앰플리콘을 생성하기 위해 2개의 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 사용된다. 2개의 PCR 프라이머 사이에 위치하는 뉴클레오타이드 서열을 검출하기 위해 제3 올리고뉴클레오타이드 또는 프로브가 설계된다. 프로브는 Taq DNA 폴리머라제 효소에 의해 비-연장성이고, 리포터 형광 염료 및 켄처 형광 염료로 표지된다. 2가지 염료가 이들이 프로브 상에 있을 때와 같이 함께 가까이 위치하는 경우에, 리포터 염료로부터 임의의 레이저-유도된 방출은 켄칭 염료에 의해 켄칭된다. 증폭 반응 동안, Taq DNA 폴리머라제 효소는 프로브를 주형-의존성 방식으로 절단한다. 생성된 프로브 단편은 용액 내에서 분리되고, 방출된 리포터 염료로부터의 신호는 제2 형광단의 켄칭 효과의 영향을 받지 않는다. 리포터 염료 중 1개의 분자가 합성된 각각의 새로운 분자에서 유리되고, 켄칭되지 않은 리포터 염료의 검출은 데이터의 정량적 해석을 위한 기반을 제공한다.
- [0129] 택맨™ RT-PCR은 상업적으로 입수가 가능한 장비, 예를 들어 ABI 프리즘(PRISM) 7700™ 서열 검출 시스템™ (퍼킨-엘머-어플라이드 바이오시스템즈(Perkin-Elmer-Applied Biosystems), 미국 캘리포니아주 포스터 시티) 또는 라이트사이클러(Lightcycler) (로슈 몰레큘라 바이오케미칼스(Roche Molecular Biochemicals), 독일 만하임)를 이용하여 수행할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 5' 뉴클레아제 절차는 실시간 정량적 PCR 장치, 예를 들어 ABI 프리즘 7700™ 서열 검출 시스템™ 상에서 수행된다. 이 시스템은 열순환기, 레이저, 전하-커플링 소자(CCD), 카메라 및 컴퓨터로 이루어진다. 상기 시스템은 기기를 구동시키고 데이터를 분석하기 위한 소프트웨어를 포함한다. 5'-뉴클레아제 검정 데이터는 초기에 Ct, 또는 역치 주기로서 표현된다. 상기 논의된 바와 같이, 형광 값은 모든 주기 동안 기록되고, 증폭 반응에서 그 지점까지 증폭된 생성물의 양을 나타낸다. 형광 신호가 처음 통계학적으로 유의한 것으로 기록될 때의 시점이 역치 주기(Ct)이다.
- [0130] 오차 및 샘플-대-샘플 변동의 효과를 최소화하기 위해, RT-PCR은 일반적으로 내부 표준을 사용하여 수행된다. 이상적인 내부 표준은 상이한 조직들 사이에서 일정한 수준에서 발현되고, 실험 처리에 의해 영향을 받지 않는다. 유전자 발현의 패턴을 정규화하기 위해 가장 빈번하게 사용되는 RNA는 하우스키핑 유전자 글리세르알데히드-3-포스페이트-데히드로게나제(GAPDH) 및 베타-액틴에 대한 mRNA이다.
- [0131] RT-PCR 기술의 보다 최근의 변형은 실시간 정량적 PCR이고, 이는 이중-표지된 형광발생 프로브(즉, 택맨™ 프로브)를 통해 PCR 생성물 축적을 측정한다. 실시간 PCR은, 각 표적 서열에 대한 내부 경쟁자가 정규화에 사용되는 것인 정량적 경쟁적 PCR, 및 샘플 내에 함유되어 있는 정규화 유전자 또는 RT-PCR을 위한 하우스키핑 유전자를 사용하는 정량적 비교 PCR 둘 다와 상용성이다. 추가의 상세사항에 대해서는, 예를 들어 문헌[Held et al., Genome Research 6:986-994 (1996)]을 참조한다.
- [0132] **G. 데이터 취급**
- [0133] 상기 기재된 검정으로부터의 값은 수동으로 계산되고 저장될 수 있다. 대안적으로, 상기-기재된 단계는 컴퓨터 프로그램 제품에 의해 완전하게 또는 부분적으로 수행될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 그에 저장된 컴퓨터 프로그램을 갖는 컴퓨터 판독가능한 저장 매체를 포함하는 컴퓨터 프로그램 제품을 제공한다. 프로그램은 컴퓨터에 의해 판독되는 경우에 개체로부터의 하나 이상의 생물학적 샘플의 분석으로부터 수득한 값(예를 들어, 유전자 또는 단백질 발현 수준, 정규화, 표준화, 역치설정, 및 검정으로부터의 값의 임상적 상태 또는 단계 및 관련 정보의 임상 결과 스코어 및/또는 텍스트 또는 그래픽 묘사로의 전환)에 기초한 적절한 계산을 실행할 수 있다. 컴퓨터 프로그램 제품은 계산을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 그 안에 저장되어 있다.
- [0134] 본 개시내용은 데이터 수집의 실행 및 상기 기재된 소프트웨어 프로그램의 취급 또는 계산을 위한 시스템을 제공하며, 이 시스템은 일반적으로 a) 중앙 컴퓨팅 환경; b) 환자 데이터를 수신하기 위한, 컴퓨팅 환경에 작동적으로 연결된 입력 장치(여기서, 환자 데이터는 예를 들어 환자로부터의 생물학적 샘플을 사용한 검정으로부터 수득한 유전자 또는 단백질 발현 수준 또는 다른 값, 또는 질량 분광계 데이터 또는 본 개시내용에 의해 제공된 임의의 검정에 대한 데이터를 포함할 수 있음); c) 사용자(예를 들어, 의료 종사자)에게 정보를 제공하기 위한, 컴퓨팅 환경에 연결된 출력 장치; 및 d) 중앙 컴퓨팅 환경(예를 들어, 프로세서)에 의해 실행되는 알고리즘(여기서, 알고리즘은 입력 장치에 의해 수신된 데이터에 기초하여 실행되고, 알고리즘은 발현 스코어, 역치설정, 또는 본원에 기재된 다른 기능을 계산함)을 포함한다. 본 개시내용에 의해 제공된 방법은 또한 전체적으로 또는 부분적으로 자동화될 수 있다.

[0135]

H. 대상체

[0136]

생물학적 샘플은 결장 종양 또는 폴립을 가질 가능성을 결정하기를 원하는 대상체로부터 수집된다. 본 개시내용은 건강하고 무증상일 수 있는 대상체를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 대상체는 건강하고, 무증상이고, 20-50세이다. 다양한 실시양태에서, 대상체는 건강하고, 무증상이며, 선종 또는 폴립의 가족력을 갖지 않는다. 다양한 실시양태에서, 대상체는 건강하고, 무증상이며, 대장내시경을 받은 적이 없다. 본 개시내용은 또한 통상의 검사의 일부로서 또는 바이오마커의 기준선 수준을 확립하기 위해 시험을 받고 있는 건강한 대상체를 제공한다.

[0137]

본 개시내용은 결장직장 암중에 대한 증상, 결장직장 암중에 대한 가족력, 및 결장직장 암중에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 대상체를 제공한다. 본 개시내용은 결장직장 암중에 대한 증상, 결장직장 암중에 대한 가족력, 및 연령 이외의 결장직장 암중에 대한 인지되는 위험 인자를 갖지 않는 대상체를 제공한다.

[0138]

생물학적 샘플은 또한 그의 가족력에 기초하여 결장직장 폴립 또는 암의 높은 위험을 갖는 것으로 결정된 대상체, 이전에 결장직장 폴립 또는 암에 대한 치료를 받았고/거나 완화 상태인 대상체로부터 수집될 수 있다. 생물학적 샘플은 또한 결장직장암과 연관된 것으로 알려진 신체 증상이 나타난 대상체, 스크리닝 검정 (예를 들어, 대변 잠혈 시험 또는 S상결장경검사) 또는 직장 디지털 검사 또는 강성 또는 연성 대장내시경 또는 CT 스캔 또는 다른 X선 기술을 통해 확인된 대상체로부터 수집될 수 있다. 생물학적 샘플은 또한 그가 받고 있는 요법 또는 치료의 유효성을 결정하기 위한 처치를 현재 받고 있는 대상체로부터 수집될 수 있다.

[0139]

I. 생물학적 샘플

[0140]

바이오마커는 다양한 유형의 생물학적 샘플에서 측정될 수 있다. 샘플은 바람직하게는 전체 시스템을 수집하고 조사하는 생물학적 샘플로부터의 것이다. 본 개시내용에 유용한 생물학적 샘플 유형의 예는 하기: 소변, 대변, 누액, 전혈, 혈청, 혈장, 혈액 성분, 골수, 조직, 세포, 기관, 타액, 구강 면봉채취액, 림프액, 뇌척수액, 병변 분비물 및 신체에서 생성되는 다른 유체 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바이오마커는 또한 생검 샘플로부터 추출되거나, 동결되거나, 고정되거나, 파라핀 포매되거나, 또는 새로운 것일 수 있다.

[0141]

IV. 바이오마커 및 바이오마커 프로파일

[0142]

본 개시내용의 바이오마커는 건강한 개체 및 결장 폴립 및 결장 폴립의 다른 상태 (예를 들어, 과형성, 악성, 암종 또는 종양 하위유형)를 앓고 있거나 또는 발생 위험이 있는 개체 사이의 분별을 허용한다. 특히, 본 개시내용의 바이오마커 발견은 결장 폴립 및 결장암의 임상 평가 및 관리를 돕는 진단 방법, 키트를 제공한다.

[0143]

결장 폴립의 임상 평가 및 관리에 유용할 수 있는 바이오마커는 하기 단백질 (유니프로테인(UNIPROT ID 번호): SPB6_HUMAN, FRIL_HUMAN, P53_HUMAN, 1A68_HUMAN, ENOA_HUMAN, TKT_HUMAN, 및 그의 조합의 전체 단백질, 펩티드 단편, 핵산, 또는 전이 이온을 포함한다.

[0144]

결장 폴립의 임상 평가 및 관리에 유용할 수 있는 바이오마커는 하기 단백질 (유니프로테인 ID 번호): SPB6_HUMAN, FRIL_HUMAN, P53_HUMAN, 1A68_HUMAN, ENOA_HUMAN, TKT_HUMAN, TSG6_HUMAN, TPM2_HUMAN, ADT2_HUMAN, FHL1_HUMAN, CCR5_HUMAN, CEAM5_HUMAN, SPON2_HUMAN, 1A68_HUMAN, RBX1_HUMAN, COR1C_HUMAN, VIME_HUMAN, PSME3_HUMAN, 및 그의 조합의 전체 단백질, 펩티드 단편, 핵산, 또는 전이 이온을 포함한다.

[0145]

결장 폴립의 임상 평가 및 관리에 유용할 수 있는 바이오마커는 하기 단백질 (유니프로테인 ID 번호): SPB6_HUMAN, FRIL_HUMAN, P53_HUMAN, 1A68_HUMAN, ENOA_HUMAN 및 TKT_HUMAN, TSG6_HUMAN, TPM2_HUMAN, ADT2_HUMAN, FHL1_HUMAN, CCR5_HUMAN, CEAM5_HUMAN, SPON2_HUMAN, 1A68_HUMAN, RBX1_HUMAN, COR1C_HUMAN, VIME_HUMAN, PSME3_HUMAN, MIC1_HUMAN, STK11_HUMAN, IPYR_HUMAN, SBP1_HUMAN, PEBP1_HUMAN, CATD_HUMAN, HPT_HUMAN, ANXA5_HUMAN, ALDOA_HUMAN, LAMA2_HUMAN, CATZ_HUMAN, ACTB_HUMAN, AACT_HUMAN, 및 그의 조합의 전체 단백질, 펩티드 단편, 핵산, 또는 전이 이온을 포함한다.

[0146]

결장 폴립의 임상 평가 및 관리에 유용할 수 있는 바이오마커는 도 12의 전이 이온을 포함한다.

[0147]

본 개시내용의 방법에 의해 전체 혈청으로부터 확인된 바이오마커는 하기 단백질 (유니프로테인 ID 번호)에 상응하는 전체 단백질, 펩티드 단편, 핵산, 또는 전이 이온을 포함한다: 액틴, 세포질 1 (ACTB_HUMAN) (서열 1), 액틴, 감마-장 평활근 전구체 (ACTH_HUMAN) (서열 2), 안지오텐시노겐 전구체 (ANGT_HUMAN) (서열 3), 아데노실호모시스테인아제 (SAHH_HUMAN) (서열 4), 알도스 리덕타제 (ALDR_HUMAN) (서열 5), RAC-알파 세린/트레오닌-단백질 키나제 (AKT1_HUMAN) (서열 6), 혈청 알부민 전구체 (ALBU_HUMAN) (서열 7), 망막 데히드로게나제 1 (AL1A1_HUMAN) (서열 8), 알데히드 데히드로게나제 X, 미토콘드리아 전구체 (AL1B1_HUMAN) (서열 9), 프록토스

-비스포스페이트 알돌라제 A (ALDOA_HUMAN) (서열 10), 알파-아밀라제 2B 전구체 (AMY2B_HUMAN) (서열 11), 아넥신 A1 (ANXA1_HUMAN) (서열 12), 아넥신 A3 (ANXA3_HUMAN) (서열 13), 아넥신 A4 (ANXA4_HUMAN) (서열 14), 아넥신 A5 (ANXA5_HUMAN) (서열 15), 선종성 결장 폴립증 단백질 (APC_HUMAN) (서열 16), 아포지단백질 A-I 전구체 (APOA1_HUMAN) (서열 17), 아포지단백질 C-I 전구체 (APOC1_HUMAN) (서열 18), 베타-2-당단백질 1 전구체 (APOH_HUMAN) (서열 19), Rho GDP-해리 억제제 1 (GDIR1_HUMAN) (서열 20), ATP 신타제 서브유닛 베타, 미토콘드리아 전구체 (ATPB_HUMAN) (서열 21), 안키린 반복부를 갖는 B-세포 스캐폴드 단백질 (BANK1_HUMAN) (서열 22), 비특성화 단백질 C18orf8 (MIC1_HUMAN) (서열 23), 추정 비특성화 단백질 C1orf195 (CA195_HUMAN) (서열 24), 보체 C3 전구체 (CO3_HUMAN) (서열 25), 보체 성분 C9 전구체 (CO9_HUMAN) (서열 26), 탄산 안하이드라제 1 (CAH1_HUMAN) (서열 27), 탄산 안하이드라제 2 (CAH2_HUMAN) (서열 28), 칼레티쿨린 전구체 (CALR_HUMAN) (서열 29), 대식세포-캡핑 단백질 (CAPG_HUMAN) (서열 30), 신호 전달자 CD24 전구체 (CD24_HUMAN) (서열 31), CD63 항원 (CD63_HUMAN) (서열 32), 시티딘 데아미나제 (CDD_HUMAN) (서열 33), 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 3 (CEAM3_HUMAN) (서열 34), 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 5 (CEAM5_HUMAN) (서열 35), 암배아성 항원-관련 세포 부착 분자 6 (CEAM6_HUMAN) (서열 36), 코리오그나도트로핀 서브유닛 베타 전구체 (CGHB_HUMAN) (서열 37), 키티나제-3-유사 단백질 1 전구체 (CH3L1_HUMAN) (서열 38), 크레아틴 키나제 B-유형 (KCRB_HUMAN) (서열 39), C-유형 렉틴 도메인 패밀리에 4 구성원 D (CLC4D_HUMAN) (서열 40), 전구체 중 클러스터 (CLUS_HUMAN) (서열 41), 칼포닌-1 (CNN1_HUMAN) (서열 42), 코로닌-1C (COR1C_HUMAN) (서열 43), C-반응성 단백질 전구체 (CRP_HUMAN) (서열 44), 대식세포 콜로니-자극 인자 1 전구체 (CSF1_HUMAN) (서열 45), 카테닌 베타-1 (CTNB1_HUMAN) (서열 46), 카텝신 D 전구체 (CATD_HUMAN) (서열 47), 카텝신 S 전구체 (CATS_HUMAN) (서열 48), 카텝신 Z 전구체 (CATZ_HUMAN) (서열 49), 쿨린-1 (CUL1_HUMAN) (서열 50), 아스파르트레이트-tRNA 리가제, 세포질 (SYDC_HUMAN) (서열 51), 호중구 데펜신 1 (DEF1_HUMAN) (서열 52), 호중구 데펜신 3 (DEF3_HUMAN) (서열 53), 데스민 (DESM_HUMAN) (서열 54), 디펩티딜 펩티다제 4 (DPP4_HUMAN) (서열 55), 디히드로피리미디나제-관련 단백질 2 (DPYL2_HUMAN) (서열 56), 세포질 디넨인 1 중쇄 1 (DYHC1_HUMAN) (서열 57), 델타(3,5)-델타(2,4)-디에노일-CoA 이소머라제, 미토콘드리아 전구체 (ECH1_HUMAN) (서열 58), 신장 인자 2 (EF2_HUMAN) (서열 59), 진핵 개시 인자 4A-III (IF4A3_HUMAN) (서열 60), 알파-에놀라제 (ENOA_HUMAN) (서열 61), 에즈린 (EZRI_HUMAN) (서열 62), 니반-유사 단백질 2 (NIBL2_HUMAN) (서열 63), 세프라제 (SEPR_HUMAN) (서열 64), F-박스 단독 단백질 4 (FBX4_HUMAN) (서열 65), 피브리노겐 베타 쇄 전구체 (FIBB_HUMAN) (서열 66), 피브리노겐 감마 쇄 (FIBG_HUMAN) (서열 67), 4½ LIM 도메인 단백질 1 (FHL1_HUMAN) (서열 68), 필라민-A (FLNA_HUMAN) (서열 69), FERM 도메인-함유 단백질 3 (FRMD3_HUMAN) (서열 70), 페리틴 중쇄 (FRIH_HUMAN) (서열 71), 페리틴 경쇄 (FRIL_HUMAN) (서열 72), 조직 알파-L-푸코시다제 전구체 (FUCO_HUMAN) (서열 73), 감마-아미노부티르산 수용체 서브유닛 알파-1 전구체 (GBRA1_HUMAN) (서열 74), 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소효소 (G3P_HUMAN) (서열 75), 글리신-tRNA 리가제 (SYG_HUMAN) (서열 76), 성장/분화 인자 15 전구체 (GDF15_HUMAN) (서열 77), 겔솔린 전구체 (GELS_HUMAN) (서열 78), 글루타민 S-트랜스퍼라제 P (GSTP1_HUMAN) (서열 79), 히알루로난-결합 단백질 2 전구체 (HABP2_HUMAN) (서열 80), 간세포 성장 인자 전구체 (HGF_HUMAN) (서열 81), HLA 클래스 I 조직적합성 항원, A-68 알파 쇄 (1A68_HUMAN) (서열 82), 고이동성군 단백질 B1 (HMGB1_HUMAN) (서열 83), 이중 핵 리보핵단백질 A1 (ROA1_HUMAN) (서열 84), 이중 핵 리보핵단백질 A2/B1 (ROA2_HUMAN) (서열 85), 이중 핵 리보핵단백질 F (HNRPF_HUMAN) (서열 86), 합토클로빈 전구체 (HPT_HUMAN) (서열 87), 열 쇼크 단백질 HSP 90-베타 (HS90B_HUMAN) (서열 88), 엔도플라스미 전구체 (ENPL_HUMAN) (서열 89), 스트레스-70 단백질, 미토콘드리아 전구체 (GRP75_HUMAN) (서열 90), 열 쇼크 단백질 베타-1 (HSPB1_HUMAN) (서열 91), 60 kDa 열 쇼크 단백질, 미토콘드리아 (CH60_HUMAN) (서열 92), 골 시알로단백질 2 (SIAL_HUMAN) (서열 93), 편모 내 수송 단백질 74 상동체 (IFT74_HUMAN) (서열 94), 인슐린-유사 성장 인자 I (IGF1_HUMAN) (서열 95), Ig 알파-2 쇄 C 영역 (IGHA2_HUMAN) (서열 96), 인터류킨-2 수용체 서브유닛 베타 전구체 (IL2RB_HUMAN) (서열 97), 인터류킨-8 (IL8_HUMAN) (서열 98), 인터류킨-9 (IL9_HUMAN) (서열 99), GTPase KRas 전구체 (RASK_HUMAN) (서열 100), 케라틴, 유형 I 세포골격 19 (K1C19_HUMAN) (서열 101), 케라틴, 유형 II 세포골격 8 (K2C8_HUMAN) (서열 102), 라미닌 서브유닛 알파-2 전구체 (LAMA2_HUMAN) (서열 103), 갈렉틴-3 (LEG3_HUMAN) (서열 104), 라민-B1 전구체 (LMNB1_HUMAN) (서열 105), 미세관-연관 단백질 RP/EB 패밀리에 1 구성원 1 (MARE1_HUMAN) (서열 106), DNA 복제 라이센싱 인자 MCM4 (MCM4_HUMAN) (서열 107), 대식세포 이동 억제 인자 (MIF_HUMAN) (서열 108), 매트릴리신 전구체 (MMP7_HUMAN) (서열 109), 매트릭스 메탈로프로테이나제-9 전구체 (MMP9_HUMAN) (서열 110), B-림프구 항원 CD20 (CD20_HUMAN) (서열 111), 미오신 경쇄 폴리펩티드 6 (MYL6_HUMAN) (서열 112), 미오신 조절 경쇄 폴리펩티드 9 (MYL9_HUMAN) (서열 113), 뉴클레오시드 디포스페이트 키나제 A (NDKA_HUMAN) (서열 114), 니코틴아미드 N-메틸트랜스퍼라제 (NNMT_HUMAN) (서열 115), 알파-1-산 당단백질 1 전구체 (A1AG1_HUMAN) (서열 116), 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제 [GTP], 미토콘드리아 전구체 (PCKGM_HUMAN)

(서열 117), 단백질 디술피드-이소머라제 A3 전구체 (PDIA3_HUMAN) (서열 118), 단백질 디술피드-이소머라제 A6 전구체 (PDIA6_HUMAN) (서열 119), 피리독살 키나제 (PDXK_HUMAN) (서열 120), 포스파티딜에탄올아민-결합 단백질 1 (PEBP1_HUMAN) (서열 121), 포스파티딜이노시톨 전달 단백질 알파 이소형 (PIPNA_HUMAN) (서열 122), 피루베이트 키나제 동중효소 M1/M2 (KPVM_HUMAN) (서열 123), 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제 전구체 (UROK_HUMAN) (서열 124), 무기 피로포스파타제 (IPYR_HUMAN) (서열 125), 폐록시레독신-1 (PRDX1_HUMAN) (서열 126), 세린/트레오닌-단백질 키나제 D1 (KPCD1_HUMAN) (서열 127), 프로락틴 (PRL_HUMAN) (서열 128), 막횡단 감마-카르복시글루탐산 단백질 4 전구체 (TMG4_HUMAN) (서열 129), 프로테아솜 활성화제 복합체 서브유닛 3 (PSME3_HUMAN) (서열 130), 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리스포스페이트 3-포스파타제 및 이중-특이적 단백질 포스파타제 PTEN (PTEN_HUMAN) (서열 131), 국소 부착 키나제 1 (FAK1_HUMAN) (서열 132), 단백질-티로신 키나제 2-베타 (FAK2_HUMAN) (서열 133), E3 유비퀴틴-단백질 리가제 RBX1 (RBX1_HUMAN) (서열 134), 재생 섬-유래 단백질 4 전구체 (REG4_HUMAN) (서열 135), 형질전환 단백질 RhoA (RHOA_HUMAN) (서열 136), Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoB (RHOB_HUMAN) (서열 137), Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoC (RHOC_HUMAN) (서열 138), 40S 리보솜 단백질 SA (RSSA_HUMAN) (서열 139), 리보솜-결합 단백질 1 (RRBP1_HUMAN) (서열 140), 단백질 S100-A11 (S10AB_HUMAN) (서열 141), 단백질 S100-A12 (S10AC_HUMAN) (서열 142), 단백질 S100-A8 (S10A8_HUMAN) (서열 143), 단백질 S100-A9 (S10A9_HUMAN) (서열 144), 혈청 아밀로이드 A-1 단백질 (SAA1_HUMAN) (서열 145), 혈청 아밀로이드 A-2 단백질 전구체 (SAA2_HUMAN) (서열 146), 세크레타고긴 (SEGN_HUMAN) (서열 147), 혈청학적 규정 결장암 항원 3 (SDCG3_HUMAN) (서열 148), 숙시네이트 데히드로게나제 [유비퀴논] 플라보단백질 서브유닛, 미토콘드리아 전구체 (DHSA_HUMAN) (서열 149), 셀레늄-결합 단백질 1 (SBP1_HUMAN) (서열 150), P-셀렉틴 당 단백질 리간드 1 전구체 (SELPL_HUMAN) (서열 151), 셉틴-9 (SEPT9_HUMAN) (서열 152), 알파-1-안티트립신 전구체 (A1AT_HUMAN) (서열 153), 알파-1-안티키모트립신 전구체 (AACT_HUMAN) (서열 154), 백혈구 엘라스타제 억제제 (ILEU_HUMAN) (서열 155), 세르핀 B6 (SPB6_HUMAN) (서열 156), 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 3 (SF3B3_HUMAN) (서열 157), S-상 키나제-연관 단백질 1 (SKP1_HUMAN) (서열 158), ADP/ATP 트랜스로카제 2 (ADT2_HUMAN) (서열 159), 췌장 분비 트립신 억제제 (ISK1_HUMAN) (서열 160), 스폰딘-2 (SPON2_HUMAN) (서열 161), 오스테오폰틴 (OSTP_HUMAN) (서열 162), 원발암유전자 티로신-단백질 키나제 Src (SRC_HUMAN) (서열 163), 세린/트레오닌-단백질 키나제 STK11 (STK11_HUMAN) (서열 164), 이중 핵 리보핵단백질 Q (HNRPO_HUMAN) (서열 165), T-세포 급성 림프구성 백혈병 단백질 1 (TAL1_HUMAN) (서열 166), 세로트랜스페린 전구체 (TRFE_HUMAN) (서열 167), 트롬보스폰딘-1 전구체 (TSP1_HUMAN) (서열 168), 메탈로프로테이나제 억제제 1 (TIMP1_HUMAN) (서열 169), 트랜스케톨라제 (TKT_HUMAN) (서열 170), 중앙 괴사 인자-유도성 유전자 6 단백질 전구체 (TSG6_HUMAN) (서열 171), 중앙 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 10B (TR10B_HUMAN) (서열 172), 중앙 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 6B (TNF6B_HUMAN) (서열 173), 세포 중앙 항원 p53 (P53_HUMAN) (서열 174), 트로포미오신 베타 체 (TPM2_HUMAN) (서열 175), 번역-제어 중앙 단백질 (TCTP_HUMAN) (서열 176), 열 쇼크 단백질 75 kDa, 미토콘드리아 전구체 (TRAP1_HUMAN) (서열 177), 티오술피이트 술프르트랜스퍼라제 (THTR_HUMAN) (서열 178), 튜블린 베타-1 체 (TBB1_HUMAN) (서열 179), UDP-글루코스 6-데히드로게나제 (UGDH_HUMAN) (서열 180), UTP--글루코스-1-포스페이트 우리딜릴트랜스퍼라제 (UGPA_HUMAN) (서열 181), 혈관 내피 성장 인자 A (VEGFA_HUMAN) (서열 182), 빌린-1 (VILI_HUMAN) (서열 183), 비멘틴 (VIME_HUMAN) (서열 184), 판테테이나제 전구체 (VNN1_HUMAN) (서열 185), 14-3-3 단백질 제타/델타 (1433Z_HUMAN) (서열 186), C-C 케모카인 수용체 유형 5 (CCR5_HUMAN) (서열 187), 또는 혈장 알파-L-푸코시다제 (FUCO2_HUMAN) (서열 188). 본 발명의 방법은 상기 제공된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 것을 고려한다. 방법은 상기 제공된 바이오마커 중 적어도 10개, 적어도 15개, 또는 적어도 20개의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0148]

본 개시내용의 모든 측면에서, 방법은 본원에 제공된 적어도 2개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법이 본원에 제공된 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개의 바이오마커의 발현 수준을 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다는 것이 추가로 고려된다. 방법은 본원에 제공된 바이오마커 중 적어도 10개, 적어도 15개, 또는 적어도 20개의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0149]

본 개시내용의 방법에 의해 전체 혈청으로부터 확인된 바이오마커는 하기 단백질: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), 및 A-L-푸코시다제 (FUCA2)에 상응하는 펩티드/단백질 단편 또는 유전자를 포함한다. 상기 단백질 또는 유전자 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 이 세트 내의 단백질 또는 유전자를 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질 또는 유전자를 제외할 수 있거나, 또

는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

- [0150] 본 개시내용의 방법에 의해 전체 혈청으로부터 확인된 바이오마커는 하기 단백질: ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBP1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA 에 상응하는 펩티드/단백질 단편 또는 유전자를 포함한다. 상기 단백질 또는 유전자 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 모든 19개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 이 세트 내의 단백질 또는 유전자를 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질 또는 유전자를 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.
- [0151] 본 개시내용의 방법에 의해 전체 혈청으로부터 확인된 바이오마커는 도 9에서 확인된 단백질에 상응하는 펩티드/단백질 단편 또는 유전자를 포함한다. 상기 단백질 또는 유전자 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개 및 그 초과인 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 이 세트 내의 단백질 또는 유전자를 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.
- [0152] 단백질은 다양한 단백질 복합체에 대해 다양한 형태로 회합할 수 있기 때문에 이들은 빈번하게 샘플에서 다수의 상이한 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다. 이러한 형태는 번역전 및 번역후 변형 중 어느 하나 또는 둘로부터 생성될 수 있다. 번역전 변형된 형태는 대립유전적 변이체, 스플라이스 변이체, 및 RNA 편집 형태를 포함한다. 이러한 경우에서, 유전자 발현 생성물은 인간 데이터베이스에서 규정된 단백질에 대한 다양한 상동체로 존재할 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 개시내용은 규정된 바이오마커의 다양한 버전이 존재할 수 있다는 것을 인지한다. 예를 들어, 상기 서열 상동성은 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 및 99% 초과인 군으로부터 선택된다. 추가로, 바이오마커의 번역후 변형된 형태가 존재할 수 있다. 번역후 변형된 형태는 단백질 바이오마커의 단백질분해적 절단 (예를 들어, 모 단백질의 단편), 글리코실화, 인산화, 지질화, 산화, 메틸화, 시스테인화, 술폰화 및 아세틸화로부터 생성된 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0153] 본 개시내용의 바이오마커는 전장 단백질, 그의 상응하는 RNA 또는 DNA 및 모든 변형된 형태를 포함한다. 바이오마커의 변형된 형태는 예를 들어 개시된 바이오마커의 임의의 스플라이스-변이체 및 이를 코딩하는 그의 상응하는 RNA 또는 DNA를 포함한다. 특정 경우에, 단백질의 변형된 형태 또는 말단절단된 형태, 또는 그의 상응하는 RNA 또는 DNA는 진단에서 전장 단백질보다 우수한 식별력을 나타낼 수 있다.
- [0154] 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 말단절단된 형태 또는 단편은 일반적으로 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 N-말단에서 및/또는 C-말단에서 결실된 또는 말단절단된 형태를 지칭한다. 용어는 비제한적으로, 예를 들어 생체내 또는 시험관내에서의 상기 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질의 대안적 번역, 엑소- 및/또는 엔도-단백질분해 및/또는 분해, 예를 들어 물리적, 화학적 및/또는 효소적 단백질분해와 같은 임의의 메카니즘에 의해 생성되는 단편을 포괄한다. 비제한적으로, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 말단절단된 형태 또는 단편은 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 적어도 약 5%, 또는 적어도 약 10%, 예를 들어, > 20%, > 30% 또는 > 40%, 예컨대 > 50%, 예를 들어, > 60%, > 70%, 또는 > 80%, 또는 심지어는 90% 또는 > 95%의 아미노산 서열을 나타낼 수 있다.
- [0155] 비제한적으로, 단백질의 말단절단된 형태 또는 단편은 상응하는 전장 단백질의 5개의 연속적 아미노산, 또는 10개의 연속적 아미노산, 또는 20개의 연속적 아미노산, 또는 30개의 연속적 아미노산, 또는 50개 초과인 연속적 아미노산, 예를 들어, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500 또는 600개의 연속적 아미노산의 서열을 포함할 수 있다.
- [0156] 일부 경우에, 단편은 상응하는 성숙한, 전장 단백질 또는 그의 가용성 또는 혈장 순환 형태에 비해 1 내지 약 20개 아미노산, 예를 들어 1 내지 약 15개 아미노산, 또는 1 내지 약 10개 아미노산, 또는 1 내지 약 5개 아미노산이 N-말단에서 및/또는 C-말단에서 말단절단된 것일 수 있다.
- [0157] 본 개시내용의 임의의 단백질 바이오마커, 예컨대 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 및 그의 단편은 또한 상기 마커, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 및 단편의 변형된 형태, 예컨대 인산화, 글리코실화, 지질화, 메틸화, 시스테인화, 술폰화, 글루타미노화, 아세틸화, 메티오닌의 메티오닌 술폰사이드 또는 메티오닌 술폰으로의 산화 등과 같은 변형을 포함하나 이에 제한되지는 않는 발현후 변형을 보유하는 형태를 포괄한다.
- [0158] 일부 경우에, 주어진 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 단편은 상기 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 시험관내 단백질분해에 의해 유리하게는 샘플로부터 검출가능한 펩티드(들)를 수득하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 이러한 단백질분해는 적합한 물리적, 화학적 및/또는 효소적 작용제, 예를 들어, 프로테아제, 바람직하게는 엔도프로테아제, 즉 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 쇄 내에서 내부적으로 절단하는 프로테아제에 의해 수행

될 수 있다.

[0159] 엔도프로테이나제의 적합한 비-제한적 예는 세린 프로테이나제 (EC 3.4.21), 트레오닌 프로테이나제 (EC 3.4.25), 시스테인 프로테이나제 (EC 3.4.22), 아스파르트산 프로테이나제 (EC 3.4.23), 메탈로프로테이나제 (EC 3.4.24) 및 글루탐산 프로테이나제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 비-제한적 엔도프로테이나제는 트립신, 키모트립신, 엘라스타제, 리소박터 엔지모게네스(*Lysobacter enzymogenes*) 엔도프로테이나제 Lys-C, 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 엔도프로테이나제 Glu-C (엔도펩티다제 V8) 또는 클로스트리디움 히스토리티쿰(*Clostridium histolyticum*) 엔도프로테이나제 Arg-C (클로스트리파인)를 포함한다.

[0160] 바람직하게는, 단백질을 분해는 트립신 유형의 엔도펩티다제 (EC 3.4.21.4), 바람직하게는 트립신, 예컨대 비제한적으로 소 췌장, 인간 췌장, 돼지 췌장으로부터의 트립신 제제, 재조합 트립신, Lys-아세틸화 트립신, 용액 중 트립신, 고체 지지체에 고정된 트립신 등에 의해 수행될 수 있다. 특히, 트립신은 특히 절단의 높은 특이성 및 효율로 인해 유용하다. 본 개시내용은 또한 임의의 트립신-유사 프로테아제, 즉 트립신과 유사한 특이성을 갖는 것의 사용을 제공한다. 다르게는, 화학 시약이 단백질을 분해에 사용될 수 있다. 단지 예시적으로, CNBr은 Met에서 절단할 수 있고; BNPS-스카톨은 Trp에서 절단할 수 있다. 처리 조건, 예를 들어 단백질 농도, 효소 또는 화학 시약 농도, pH, 완충제, 온도, 시간은 사용되는 효소 또는 화학 시약에 따라 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 추가로 공지되거나 또는 아직은 확인되어야 할 효소가 원하는 펩티드 형태를 달성하기 위해 그의 절단 특이성 및 빈도에 기초하여 본 개시내용에 사용될 수 있다.

[0161] 일부 경우에, 단편화된 단백질 또는 펩티드는 N-말단에서 및/또는 C-말단에서 말단절단될 수 있으며, N-말단에서 (a, b, c-이온) 및/또는 C-말단에서 (x, y, z-이온) 말단절단된 단백질 또는 펩티드의 하나의 또는 모든 전이 이온이다. 예를 들어, 펩티드 단편이 아미노산 서열 IAELLSPGSVDPLTR로 구성된 경우에 펩티드 단편의 전이 이온 바이오마커는 표 1에 제공된 하기 전이 이온 바이오마커 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0162] [표 1]

[0163] 펩티드 서열 IAELLSPGSVDPLTR에 대한 모든 전이 이온의 예

전이 이온	아미노산 서열
b1	I
b2	IA
b3	IAE
b4	IAEL
b5	IAELL
b6	IAELLS
b7	IAELLSP
b8	IAELLSPG
b9	IAELLSPGS
b10	IAELLSPGSV
b11	IAELLSPGSVD
b12	IAELLSPGSVDP
b13	IAELLSPGSVDPL
b14	IAELLSPGSVDPLT
y14	AELLSPGSVDPLTR
y13	ELLSPGSVDPLTR
y12	LLSPGSVDPLTR
y11	LSPGSVDPLTR
y10	SPGSVDPLTR
y9	PGSVDPLTR
y8	GSVDPLTR
y7	SVDPLTR
y6	VDPLTR
y5	DPLTR
y4	PLTR
y3	LTR
y2	TR
y1	R

[0164]

[0165] 본 개시내용의 바이오마커는 SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELPLG), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), 및 A-L-푸코시다제 (FUCA2)의 결합 파트너를 포함한다. 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 모든 12개의 그룹이 포함된다. 이러한 그룹은 이 세트 내의 단백질을 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0166]

본 개시내용의 바이오마커는 ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRBP1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA의 결합 파트너를 포함한다. 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 모든 19개의 그룹이 포함된다. 이러한 그룹은 이 세트 내의 단백질을 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0167]

본원에 교시된 바와 같은 예시적인 인간 마커, 핵산, 단백질 또는 폴리펩티드는 NCBI 진뱅크(Genbank) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 또는 스위스프로트(Swissprot)/유니프로트(Uniprot) (<http://www.uniprot.org/>) 수탁 번호 하에 주석을 달 수 있다. 일부 경우에, 상기 서열은 본원에 교시된 바와 같은 마커, 핵산, 단백질 또는 폴리펩티드의 전구체 (예를 들어, 전구단백질)의 것일 수 있고, 성숙한 분자로부터

터 처리된 일부를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 단지 하나 이상의 이소형이 개시될 수 있을지라도, 서열의 모든 이소형이 의도된다.

[0168] 본 개시내용의 바이오마커는 도 9에서 확인된 단백질의 결합 파트너를 포함한다. 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개 및 그 초과 그룹이 포함된다. 이러한 그룹은 이 세트 내의 단백질을 제외할 수 있거나 또는 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0169] 상기-확인된 바이오마커는 본 개시내용의 방법에 의해 확인된 분자량 및 부분적 서열에 의해 결정된 바와 같은 바이오마커의 예이며, 이는 단지 예시적인 예로서 제공된 것으로, 본 개시내용을 어떤 방식으로든 제한하지 않는다. 본원에 기재된 바와 같은 바이오마커 또는 변형된 바이오마커 중 하나 이상을 검출하기 위한 적합한 방법이 이용될 수 있다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 대사물, DNA 서열, RNA 서열, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 분석물의 추가의 바이오마커의 존재에 대한 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계를 제공한다. 본원에 열거된 바이오마커는 다른 정보, 예컨대 유전자 분석, 예를 들어 예컨대 대상체로부터의 전체 게놈 DNA 또는 RNA 서열분석과 추가로 조합될 수 있다.

[0170] 본 개시내용의 모든 측면은 또한 제한된 수의 개시된 바이오마커, 그의 결합 파트너, 스플라이스-변이체 및 상응하는 DNA 및 RNA를 사용하여 실시될 수 있다.

[0171] 상응하는 DNA 및 RNA 뿐만 아니라, 본 개시내용에 의해 제공된 바이오마커의 DNA 및 RNA 내에서 발견된 변이가 개체의 임상적 상태를 구별하기 위한 수단을 제공할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 이러한 DNA 및 RNA 유전적 변이 마커의 예는 제한 단편 길이 다형성, 단일 뉴클레오타이드 DNA 다형성, 단일 뉴클레오타이드 cDNA 다형성, 단일 뉴클레오타이드 RNA 다형성, 단일 뉴클레오타이드 RNA 다형성, 삽입, 결실, 인델, 미소부수체 반복부 (단순 서열 반복부), 소부수체 반복부 (가변적 개수의 tandem 반복부), 짧은 tandem 반복부, 전이 인자, 무작위적으로 증폭된 다형성 DNA, 및 증폭 단편 길이 다형성을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0172] **바이오마커 프로파일**

[0173] 본 개시내용의 방법은 또한 상업적 의학적 진단 제품 또는 키트에서 생성되고 사용될 바이오마커 프로파일을 제공한다.

[0174] 방법은 다수의 방식으로 결정될 바이오마커 프로파일을 제공하며, 방법 (예컨대, 비), 또는 다른 보다 복잡한 연관 방법 또는 알고리즘 (예를 들어, 규정-기반 방법)을 이용하는 측정가능한 바이오마커 또는 바이오마커의 측면의 조합일 수 있다. 바이오마커 프로파일은 적어도 2개의 측정값을 포함할 수 있으며, 여기서 측정값은 동일한 또는 상이한 바이오마커에 해당할 수 있다. 바이오마커 프로파일은 또한 적어도 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55개 또는 또는 그 초과 측정값을 포함할 수 있다. 일부 적용에서, 바이오마커 프로파일은 수백개, 또는 심지어는 수천개의 측정값을 포함한다. 바이오마커 프로파일은 오직 개체로부터의 측정값, 또는 개체와 관련되는 것으로 알려져 있는 계층화된 집단 또는 개체와 관련되지 않는 것으로 알려진 계층화된 집단, 또는 둘 다로부터의 측정값으로 구성될 수 있다.

[0175] 또한, 바이오마커 프로파일은 또한 본원에 제공된 바이오마커의 존재 또는 부재 또는 양을 제공하며, 이는 각각 개별적으로 및 독립적으로 평가될 수 있거나, 또는 이러한 다른 바이오마커의 존재 또는 부재 및/또는 양은 본원에 개시된 방법에서 구축된 대상체 프로파일 또는 참조 프로파일 내에 포함될 수 있다.

[0176] **V. 바이오마커의 적용**

[0177] 일반적으로, 방법은 적어도 하기 단계를 포함한다: (a) 생물학적 샘플을 수득하는 단계, (b) 생물학적 샘플의 분석을 수행하는 단계, (c) 샘플을 참조 대조군과 비교하는 단계, 및 (d) 단백질의 존재 또는 양을 대상체의 결합 풀립 상태와 상관시키는 단계. 본 개시내용의 일부 측면에서, 정량화는 측정값을 일정한 수준에 있는 것으로 공지된 내부 표준 대조군에 대해 정규화하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면에서, 정량화는 종양이 없는 건강한 비-이환된 대상체로부터의 참조 대조군과 비교하는 단계 및 차등적 발현을 결정하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면에서, 정량화는 종양을 갖는 이환된 대상체로부터의 참조 대조군과 비교하는 단계 종양 및 차등적 발현을 결정하는 단계를 포함한다. 이 방법으로부터 수득한 데이터는 질환 상태, 재발, 또는 치료에 대한 반응을 예측하기 위해 사용되는 "프로파일"을 생성하는데 사용될 수 있다. 시험 결과는 일단 생성되면 표준 프로파일과 비교할 수 있고, 반응에 대한 상관관계가 도출될 수 있다. 기재된 프로파일은 일반적으로 최적화되는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용이 이러한 특정한 바이오마커 프로파일의 사용으로 제한되지는 않는다. 유용한 정보를 제공하는 하나 이상의 마커의 임의의 조합이 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 마커가 유용한 정보를 제공하는 시그너처의 능력을 유지하면서 시그너처로부터

추가되거나 또는 빠질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

- [0178] 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합의 정량화는 대상체에서 결장 폴립의 존재 가능성을 검출하는데 이용될 수 있다. 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 양성 유형의 폴립의 존재, 전암성 단계, 이형성의 정도, 하위유형 선종성 폴립, 또는 양성 결장 종양 질환의 하위유형 및 예후를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대상체에서의 샘플의 하나 이상의 특성을 확인하여 결장 종양의 특징부를 검출하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장 종양 또는 폴립이 발생할 가능성을 검출하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장 종양 또는 폴립의 존재를 제외하는데, 즉 대상체에서 결장 폴립, 암종 또는 둘 다의 부재를 결정하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 종양의 특징, 즉 양성 종양 폴립, 악성 종양, 선종성 폴립, 유경성 폴립 또는 용기성 폴립 유형인지를 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0179] 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 다음 단계에 결장직장암 또는 결장 종양의 임상적 관리를 돕는 보고서를 작성하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장직장암 또는 결장 종양을 위한 다양한 치료에 대한 반응성을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장직장암 또는 결장 종양이 발생할 소질을 갖는 대상체를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장직장암 또는 결장 종양의 재발에 대해 대상체를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합은 결장직장암 또는 폴립의 재발에 대해 대상체 모니터링하는데 사용될 수 있다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터의 생물학적 샘플의 세포에서 바이오마커의 프로파일을 확인하는 것을 포함하며, 여기서 상기 패턴은 질환 또는 상태의 가능성 또는 반응과 상관된다.
- [0181] 이러한 방법의 일부 측면에서, 바이오마커 또는 바이오마커 프로파일 중 하나 이상은 예를 들어, 정량적 면역형광 또는 ELISA-기반 검정, 유동 세포측정법 또는 본원에 제공된 다른 면역검정에 의해 단백질의 발현 수준을 정량화함으로써 검출된다. 이러한 방법의 일부 측면에서, 바이오마커 프로파일은 예를 들어 바이오마커의 상응하는 DNA 또는 RNA를 특이적으로 증폭시키는 프라이머를 사용하는 실시간 PCR에 의한 폴리뉴클레오티드의 발현된 검출 수준이다. 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 프로파일은 바이오마커 (예를 들어 항체, 프로브 등)의 포획 특징부를 함유하는 바이오칩에 의해 검출된다. 바이오칩은 대상체로부터의 생물학적 샘플에서의 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA의 발현 수준에 의해, 대안적으로는 예를 들어 항체를 사용하여 환자 샘플에서의 단백질의 발현 수준에 의해 바이오마커 프로파일의 존재를 검출할 수 있다. 또 다른 일부 실시양태에서, 종양 세포 프로파일은 암 줄기 세포 시그니처를 포함하는 유전자를 특이적으로 증폭시키는 프라이머 세트를 사용하는 실시간 PCR에 의해 검출된다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 예후에 사용하기 위한 암 줄기 세포 시그니처의 발현을 검출하는 폴리뉴클레오티드 또는 단백질 (즉, 항체)을 함유하는 마이크로어레이가 제공된다.
- [0182] 생물학적 샘플의 바이오마커 프로파일은 참조 프로파일과 비교할 수 있고, 이로부터 결과를 결정될 수 있다. 본 개시내용의 한 측면에서, 본원에 기재된 시험으로부터 생성된 데이터는 하나의 또는 다수의 생물학적 샘플로부터의 측정값으로부터 유래된 프로파일 모델에 의해 규정된 참조 프로파일과 비교한다. 시험은 개별 환자 샘플을 이들 집단을 고려하여 관찰하고, 하나의 집단 또는 다른 집단 또는 둘 다의 혼합 집단에 할당하고, 이후에 이러한 상관관계를 환자 관리, 요법, 예후 등에 사용할 있도록 구조화될 수 있다.
- [0183] 본 개시내용의 한 측면에서, 본원에 기재된 방법 및 키트 시험으로부터 생성된 데이터는 샘플 중의 상기 하나 이상의 마커 또는 단편의 양이 특정 역치 수준 초과인지 또는 미만인지 여부 또는 샘플 중의 상기 하나 이상의 마커 또는 단편의 양이 상기 하나 이상의 마커 또는 단편의 양의 참조 값으로부터 벗어나는지 또는 벗어나지 않는지 여부 (상기 참조 값은 본원에 교시된 바와 같은 질환 또는 상태의 공지된 진단, 예측 또는 예후를 나타냄)를 나타낼 수 있는 시각화 수단에 사용될 수 있다.
- [0184] 본 개시내용의 한 측면에서, 역치 수준으로 결정되는, 본원에 기재된 방법 및 키트 시험으로부터 생성된 데이터는 (마커 및 질환 또는 상태에 따라) 상기 역치 수준 초과 또는 미만인 샘플 중의 상기 하나 이상의 마커 및/또는 단편의 양이 대상체가 각각의 질환 또는 상태를 갖거나 또는 가질 위험이 있다는 것을 나타내거나 또는 대상체에서 이들에 대한 불량한 예후를 나타내고, (마커 및 질환 또는 상태에 따라) 상기 역치 수준 초과 또는 미만인 샘플 중의 상기 하나 이상의 마커 및/또는 단편의 양이 대상체가 본원에 교시된 바와 같은 질환 또는 상태를 갖지 않거나 또는 가질 위험이 없다는 것을 나타내거나 또는 대상체에서 이들에 대한 우수한 예후를 나타내도록

선택된다.

[0185] 본 개시내용의 한 측면에서, 샘플 중의 핵산 분자 또는 분석물의 상대량으로 결정되는, 본원에 기재된 방법 및 키트 시험으로부터 생성된 데이터는 유리하게는 상기 또 다른 값에 비교하여, 예컨대 본원에 교시된 바와 같은 참조 값, 중량 또는 순위에 비교하여 증가 또는 감소로서 또는 배수-증가 또는 배수-감소로서 표현될 수 있다. 제1 및 제2 파라미터 (예를 들어, 제1 및 제2 양) 사이의 상대 비교를 수행하는 것은 먼저 상기 제1 및 제2 파라미터의 절대값을 결정하는 것을 요구할 수는 있으나, 반드시 그러한 것은 아니다. 예를 들어, 측정 방법은 상기 제1 및 제2 파라미터에 대한 정량화가능한 판독값 (예를 들어 신호 강도)을 생성할 수 있으며, 여기서 상기 판독값은 상기 파라미터의 값의 함수이고, 상기 판독값을 직접 비교하여 제1 파라미터 대 제2 파라미터에 대한 상대값을 생성할 수 있으며, 이 때 먼저 판독값을 각각의 파라미터의 절대값으로 전환시키는 것은 실제로 요구되지 않는다.

[0186] A. 감도 및 특이도

[0187] 감도 및 특이도는 이항 분류 시험의 성능의 통계적 척도이다. 완벽한 분류 예측인자는 100% 감도 (즉, 질병 군으로부터 모든 사람을 질병이 있는 것으로 예측함) 및 100% 특이도 (즉, 건강한 군으로부터의 어느 누구도 질병이 있는 것으로 예측하지 않음)로 기재될 것이나; 이론적으로 임의의 분류 예측인자는 최소의 오류를 가질 것이다. (Altman DG, Bland JM (1994). "Diagnostic tests Sensitivity and Specificity". BMJ 308 (6943): 1552 및 Loong T (2003). "Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain". BMJ 327 (7417): 716-719).

[0188] 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종 또는 폴립 상태에 대해 60% 초과와 진양성, 70% 초과와 진양성, 75% 초과와 진양성, 85% 초과와 진양성, 90% 초과와 진양성, 95% 초과와 진양성, 또는 99% 초과와 진양성으로부터 선택된 감도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종, 암, 또는 폴립 상태에 대해 60% 초과와 진음성, 70% 초과와 진음성, 75% 초과와 진음성, 85% 초과와 진음성, 90% 초과와 진음성, 95% 초과와 진음성, 또는 99% 초과와 진음성으로부터 선택된 특이도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재는 제외되거나 또는 결정되지 않는다. 본 개시내용의 방법의 한 측면에서, 선종, 암, 또는 폴립 상태의 존재 또는 부재는 추가의 시험, 예컨대 대장내시경, 다른 영상화 방법 또는 진단 시험 또는 수술에 의해 확인된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종, 암, 또는 폴립 상태에 대해 70% 초과와 진양성 및 30% 미만의 진음성, 75% 초과와 진양성 및 25% 미만의 진음성, 85% 초과와 진양성 및 15% 미만의 진음성, 90% 초과와 진양성 및 10% 미만의 진음성, 95% 초과와 진양성 및 5% 미만의 진음성, 또는 99% 초과와 진양성 및 1% 미만의 진음성으로부터 선택된 감도 및 특이도가 달성된다.

[0189] 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 결장직장 암종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성, 75% 초과와 진양성, 85% 초과와 진양성, 90% 초과와 진양성, 95% 초과와 진양성, 또는 99% 초과와 진양성으로부터 선택된 감도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 결장직장 암종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진음성, 75% 초과와 진음성, 85% 초과와 진음성, 90% 초과와 진음성, 95% 초과와 진음성, 또는 99% 초과와 진음성으로부터 선택된 특이도가 달성된다. 본 개시내용의 방법의 한 측면에서는 결장직장 암종의 존재 또는 부재를 검출하지 않는다. 본 개시내용의 방법의 한 측면에서, 결장직장 암종의 존재 또는 부재는 추가의 시험, 예컨대 대장내시경, 다른 영상화 방법 또는 진단 시험 또는 수술에 의해 확인된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 결장직장 암종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성 및 30% 미만의 진음성, 75% 초과와 진양성 및 25% 미만의 진음성, 85% 초과와 진양성 및 15% 미만의 진음성, 90% 초과와 진양성 및 10% 미만의 진음성, 95% 초과와 진양성 및 5% 미만의 진음성, 또는 99% 초과와 진양성 및 1% 미만의 진음성으로부터 선택된 감도 및 특이도가 달성된다.

[0190] 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성, 75% 초과와 진양성, 85% 초과와 진양성, 90% 초과와 진양성, 95% 초과와 진양성, 또는 99% 초과와 진양성으로부터 선택된 감도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진음성, 75% 초과와 진음성, 85% 초과와 진음성, 90% 초과와 진음성, 95% 초과와 진음성, 또는 99% 초과와 진음성으로부터 선택된 특이도가 달성된다. 본 개시내용의 방법

의 한 측면에서, 선종성 폴립 또는 폴립성 선종은 추가의 시험, 예컨대 대장내시경, 다른 영상화 방법 또는 진단 시험 또는 수술에 의해 확인된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성 및 30% 미만의 진음성, 75% 초과와 진양성 및 25% 미만의 진음성, 85% 초과와 진양성 및 15% 미만의 진음성, 90% 초과와 진양성 및 10% 미만의 진음성, 95% 초과와 진양성 및 5% 미만의 진음성, 또는 99% 초과와 진양성 및 1% 미만의 진음성으로부터 선택된 감도 및 특이도가 달성된다.

[0191]

바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성, 75% 초과와 진양성, 85% 초과와 진양성, 90% 초과와 진양성, 95% 초과와 진양성, 또는 99% 초과와 진양성으로부터 선택된 감도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진음성, 75% 초과와 진음성, 85% 초과와 진음성, 90% 초과와 진음성, 95% 초과와 진음성, 또는 99% 초과와 진음성으로부터 선택된 특이도가 달성된다. 본 개시내용의 방법의 한 측면에서, 유경성 폴립 및 용기성 폴립은 추가의 시험, 예컨대 대장내시경, 다른 영상화 방법 또는 진단 시험 또는 수술에 의해 확인된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 대상체의 유경성 폴립 및 용기성 폴립의 존재 또는 부재에 대해 70% 초과와 진양성 및 30% 미만의 진음성, 75% 초과와 진양성 및 25% 미만의 진음성, 85% 초과와 진양성 및 15% 미만의 진음성, 90% 초과와 진양성 및 10% 미만의 진음성, 95% 초과와 진양성 및 5% 미만의 진음성, 또는 99% 초과와 진양성 및 1% 미만의 진음성으로부터 선택된 감도 및 특이도가 달성된다.

[0192]

바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종에 대해 70% 초과와 진양성, 75% 초과와 진양성, 85% 초과와 진양성, 90% 초과와 진양성, 95% 초과와 진양성, 또는 99% 초과와 진양성으로부터 선택된 감도가 달성된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종에 대해 70% 초과와 진음성, 75% 초과와 진음성, 85% 초과와 진음성, 90% 초과와 진음성, 95% 초과와 진음성, 또는 99% 초과와 진음성으로부터 선택된 특이도가 달성된다. 본 개시내용의 방법의 한 측면에서, 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 선종성 폴립 또는 폴립성 선종은 추가의 시험, 예컨대 대장내시경, 다른 영상화 방법 또는 진단 시험 또는 수술에 의해 확인된다. 바이오마커의 전부 또는 일부 또는 그의 조합을 사용하는 본 개시내용의 방법의 한 측면에서 세포 이형성 또는 전암성의 정도에 따라 특성화되는 대상체의 선종성 폴립 또는 폴립성 선종에 대해 70% 초과와 진양성 및 30% 미만의 진음성, 75% 초과와 진양성 및 25% 미만의 진음성, 85% 초과와 진양성 및 15% 미만의 진음성, 90% 초과와 진양성 및 10% 미만의 진음성, 95% 초과와 진양성 및 5% 미만의 진음성, 또는 99% 초과와 진양성 및 1% 미만의 진음성으로부터 선택된 감도 및 특이도가 달성된다.

[0193]

VI. 시스템

[0194]

본 개시내용의 시스템 및 방법은 하나 이상의 컴퓨터 프로세서 시스템 상에서 및/또는 이를 이용하여 실행된다. 본 개시내용의 컴퓨터 시스템의 예는 하기 기재된다. 기재된 컴퓨터 시스템에 대한 변화는 이들이 본 개시내용의 시스템 및 방법을 위한 플랫폼을 제공하는 한 가능하다.

[0195]

본 개시내용의 컴퓨터 시스템의 예는 도 13에 도시된다. 도 13에 도시된 컴퓨터 시스템 (1300)은 임의로 고정된 매체 (1312)를 갖는 서버 (1309)에 연결될 수 있는, 매체 (1311) 및/또는 네트워크 포트 (1305)로부터의 명령을 판독할 수 있는 논리 장치로서 이해될 수 있다. 시스템, 예컨대 도 13에 제시된 시스템은 CPU (1301), 디스크 드라이브 (1303), 임의적인 입력 장치, 예컨대 키보드 (1315) 및/또는 마우스 (1316) 및 임의적인 모니터 (1307)를 포함할 수 있다. 데이터 통신은 지시된 통신 매체를 통해 근거리 또는 원거리 위치의 서버로 달성될 수 있다. 통신 매체는 데이터를 전송 및/또는 수신하는 임의의 수단을 포함할 수 있다. 예를 들어, 통신 매체는 네트워크 연결, 무선 연결 또는 인터넷 연결일 수 있다. 이러한 연결은 월드 와이드 웹(World Wide Web) 상의 통신을 제공할 수 있다. 본 개시내용에 관한 데이터는 도 13에 도시된 바와 같이 관계자 (1322)에 의한 수신 및/또는 검토를 위해 이러한 네트워크 또는 연결 상에서 전송될 수 있을 것으로 생각된다.

[0196]

도 14는 본 개시내용의 예시적 실시양태와 관련하여 이용될 수 있는 컴퓨터 시스템 (1400)의 예시적 아키텍처를 도시하는 블록 다이어그램이다. 도 14에 도시된 바와 같이, 예시적 컴퓨터 시스템은 명령을 프로세싱하기 위한 프로세서 (1402)를 포함할 수 있다. 프로세서의 비-제한적 예는 인텔 제온(Intel Xeon)™ 프로세서, AMD 옵테론(AMD Opteron)™ 프로세서, 삼성(Samsung) 32-비트 RISC ARM 1176JZ(F)-S v1 .0™ 프로세서, ARM 코텍스

(Cortex)-A8 삼성 S5PC100™ 프로세서, ARM 코텍스-A8 애플(Apple) A4™ 프로세서, 마벨(Marvell) PXA 930™ 프로세서, 또는 기능적으로-동등한 프로세서를 포함한다. 실행의 다중 스레드가 병렬 프로세싱을 위해 사용될 수 있다. 본 개시내용의 일부 측면에서, 다중 프로세서 또는 다중 코어를 갖는 프로세서는 또한 단일 컴퓨터 시스템으로, 클러스터로, 또는 다수의 컴퓨터, 휴대폰 및/또는 개인 정보 단말기 장치를 포함하는 네트워크 상의 시스템을 통해 분산되어 사용될 수 있다.

[0197]

도 14에 도시된 바와 같이, 고속 캐시 (1404)는 프로세서 (1402)에 의해 최근에 사용되었거나 또는 빈번하게 사용된 명령 또는 데이터를 위한 고속 메모리를 제공하기 위해 프로세서 (1402)에 연결되거나 또는 이에 혼입될 수 있다. 프로세서 (1402)는 프로세서 버스 (1408)에 의해 노스 브리지 (1406)에 연결된다. 노스 브리지 (1406)는 메모리 버스 (1412)에 의해 랜덤 액세스 메모리 (RAM) (1410)에 연결되고, 프로세서 (1402)에 의한 RAM (1410)으로의 액세스를 관리한다. 노스 브리지 (1406)는 또한 칩셋 버스 (1416)에 의해 사우스 브리지 (1414)에 연결된다. 사우스 브리지 (1414)는 다시 주변 장치 버스 (1418)에 연결된다. 주변 장치 버스는 예를 들어 PCI, PCI-X, PCI 익스프레스(PCI Express), 또는 다른 주변 장치 버스일 수 있다. 노스 브리지 및 사우스 브리지는 종종 프로세서 칩셋으로 지칭되고, 프로세서, RAM, 및 주변 장치 버스 (1418) 상의 주변 장치 구성요소 사이의 데이터 전달을 관리한다. 일부 대안적 아키텍처에서, 노스 브리지의 기능성은 개별 노스 브리지 칩을 사용하는 대신에 프로세서에 혼입될 수 있다. 본 개시내용의 일부 측면에서, 시스템 (100)은 주변 장치 버스 (1418)에 접속된 가속기 카드 (1422)를 포함할 수 있다. 가속기는 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이 (FPGA) 또는 특정 프로세싱의 가속을 위한 다른 하드웨어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 가속기는 적응 데이터 재구성을 위해 또는 확장된 세트 프로세싱에 사용되는 대수식을 평가하기 위해 이용될 수 있다.

[0198]

소프트웨어 및 데이터는 외부 저장소 (1424)에 저장되고, 프로세서에 의한 사용을 위해 RAM (1410) 및/또는 캐시 (1404)에 로딩될 수 있다. 시스템 (1400)은 시스템 자원의 관리를 위한 운영 시스템을 포함하고; 운영 시스템의 비-제한적 예는 리눅스(Linux), 윈도우(Windows)™, MACOS™, 블랙베리(BlackBerry) OS™, iOS™, 및 다른 기능적으로-동등한 운영 시스템 뿐만 아니라, 본 개시내용의 예시적 실시양태에 따른 데이터 저장 및 최적화의 관리를 위한 운영 시스템 위에서 실행되는 적응 소프트웨어를 포함한다.

[0199]

이러한 예에서, 시스템 (1400)은 또한 외부 저장소, 예컨대 네트워크 접속 저장소 (NAS) 및 분산된 병렬 프로세싱에 사용될 수 있는 다른 컴퓨터 시스템에 네트워크 인터페이스를 제공하기 위한 주변 장치 버스에 연결된 네트워크 인터페이스 카드 (NIC) (1420 및 1421)를 포함한다.

[0200]

도 15는 복수의 컴퓨터 시스템 (1502a 및 1502b), 복수의 휴대폰 및 개인 정보 단말기 (1502c), 및 네트워크 접속 저장소 (NAS) (1504a 및 1504b)를 갖는 네트워크 (1500)를 보여주는 다이어그램이다. 예시적 실시양태에서, 시스템 (1502a, 1502b, 및 1502c)은 데이터 저장을 관리하고, 네트워크 접속 저장소 (NAS) (1504a 및 1504b)에 저장된 데이터에 의한 데이터 액세스를 최적화할 수 있다. 수학적 모델이 데이터를 위해 이용될 수 있고, 컴퓨터 시스템 (1502a 및 1502b) 및 휴대폰 및 개인 정보 단말기 시스템 (1502c)을 가로질러 분산된 병렬 프로세싱을 이용하여 평가될 수 있다. 컴퓨터 시스템 (1502a 및 1502b) 및 휴대폰 및 개인 정보 단말기 시스템 (1502c)은 또한 네트워크 접속 저장소 (NAS) (1504a 및 1504b)에 저장된 데이터의 적응 데이터 재구성을 위한 병렬 프로세싱을 제공할 수 있다. 매우 다양한 다른 컴퓨터 아키텍처 및 시스템이 본 개시내용의 다양한 실시양태와 함께 이용될 수 있다. 예를 들어, 블레이드 서버는 병렬 프로세싱을 제공하기 위해 이용될 수 있다. 프로세서 블레이드는 백 플랜을 통해 연결되어 병렬 프로세싱을 제공할 수 있다. 저장소는 또한 백 플랜에 연결되거나 또는 개별 네트워크 인터페이스를 통해 네트워크 접속 저장소 (NAS)로서 연결될 수 있다.

[0201]

일부 예시적 실시양태에서, 프로세서는 개별 메모리 공간을 유지하고, 네트워크 인터페이스, 백 플랜 또는 다른 프로세서에 의한 병렬 프로세싱을 위한 다른 커넥터를 통해 데이터를 전송할 수 있다. 다른 실시양태에서, 프로세서의 일부 또는 전부가 공유 가상 주소 메모리 공간을 이용할 수 있다.

[0202]

도 16은 예시적 실시양태에 따라 공유 가상 주소 메모리 공간을 이용하는 멀티프로세서 컴퓨터 시스템 (1600)의 블록 다이어그램이다. 시스템은 공유 메모리 시스템 (1604)에 액세스할 수 있는 복수개의 프로세서 (1602a-f)를 포함한다. 시스템은 메모리 서브시스템 (1604)에 복수개의 프로그래밍가능한 하드웨어 메모리 알고리즘 프로세서 (MAP) (160도 7-f)를 혼입시킨다. 각각의 MAP (1606a-f)는 메모리 (1608a-f) 및 하나 이상의 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이 (FPGA) (1610a-f)를 포함할 수 있다. MAP는 설정가능한 기능적 유닛을 제공하고, 특정한 알고리즘 또는 알고리즘의 일부가 각각의 프로세서와 긴밀하게 협력하여 프로세싱하기 위해 FPGA (1610a-f)에 제공될 수 있다. 예를 들어, MAP는 데이터 모델에 관한 대수식을 평가하고, 예시적 실시양태에서 적응 데이터 재구성을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 예에서, 각각의 MAP는 전반적으로 이러한 목적을

위한 모든 프로세서에 의해 액세스가능할 수 있다. 한 환경설정에서, 각각의 MAP는 연관 메모리 (1608a-f)에 액세스하기 위해 다이렉트 메모리 액세스 (DMA)를 사용할 수 있으며, 이는 각각의 마이크로프로세서 (1602a-f)가 독립적으로 또는 비동기식으로 태스크를 실행하도록 한다. 이러한 환경설정에서, MAP는 알고리즘의 파이프라이닝 및 병렬 실행을 위해 결과를 또 다른 MAP에 직접 공급할 수 있다. 본 개시내용은 컴퓨터-관독가능한 저장 매체, 예를 들어 CD-ROM, 메모리 키, 플래쉬 메모리 카드, 디스켓, 또는 컴퓨팅 환경에서 실행될 때 본 개시내용의 방법에 의해 기재된 바와 같이 제공된 생물학적 샘플의 예측 가능성 또는 평가의 결과의 전부 또는 일부를 수행하기 위한 맞춤형 알고리즘의 구현을 제공하는 프로그램이 저장된 다른 유형 매체를 고려한다. 다양한 실시양태에서, 컴퓨터-관독가능한 저장 매체는 비-일시적이다.

[0203] 본 발명의 시스템 및 방법은 하나 이상의 피스의 실험실 장비를 통합한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 적분이 실험실 정보 관리 시스템 (LIMS) 또는 보다 낮은 수준에서 수행된다. 컴퓨터 시스템은 다중 피스의 실험실 장비를 구동할 수 있다. 실험실 적용을 위한 소프트웨어 및 하드웨어는 본 발명의 방법 및 시스템을 이용하여 통합될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 공유 기능을 갖는 유사한 구성요소가 다중 피스의 실험실 장비에서 반복된다.

[0205] 컴퓨터 시스템은 다양한 피스의 장비에서 다중 구성요소를 제어하여, 이용가능한 구성요소의 새로운 조합을 생성할 수 있다. 또 다른 예에서, 본 발명의 컴퓨터 시스템은 이러한 피스의 실험실 장비 내의 펌프, 센서, 또는 다른 구성요소를 제어함으로써 질량 분광측정법, 플레이트 취급, 액체 크로마토그래퍼를 제어할 수 있다. 소프트웨어는 독립적인 실험실 최종 사용자 또는 임의의 다른 적합한 사용자를 비롯하여 어느 누구에 의해서든 제공될 수 있다. 통합된 실험실 시스템에서의 LIMS의 이용은 미국 특허 출원 7,991,560 (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 추가로 기재되어 있다.

[0206] 키트가 컴퓨터-관독가능한 매체를 제공하는 측면에서, 이는 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 완전한 프로그램을 함유할 것이다. 프로그램은 수집, 분석 및 출력 생성을 위한 프로그램 명령을 포함하며, 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 사용자와의 상호작용, 분석 정보와 조합된 데이터의 프로세싱, 및 사용자를 위한 특유한 인쇄된 또는 전자 매체의 생성을 위한 컴퓨터 관독가능한 코드 및 장치를 포함한다.

[0207] 다른 측면에서, 키트는 오직 본 개시내용의 방법의 일부만을 진행하는 제한된 컴퓨터-관독가능한 매체를 제공한다. 이러한 측면에서, 키트는 사용자로부터의 데이터 입력을 제공하는 프로그램, 및 사용자에 의한 데이터 입력을 (예를 들어, 인터넷, 인트라넷 등을 통해) 본 개시내용의 맞춤형 수학적 알고리즘이 수행될 원거리 부위의 컴퓨팅 환경, 예컨대 서버로 전송하기 위한 프로그램을 제공한다. 사용자에 의해 제공된 데이터의 프로세싱 또는 프로세싱의 완성 원거리 부위에서 수행되고, 서버는 또한 보고서를 작성하는 기능을 할 것이다. 보고서의 검토, 및 완전한 보고서를 제공하기 위한 임의의 요구되는 매뉴얼 개입의 완료 후에, 완전한 보고서는 이어서 전자 보고서 또는 인쇄된 보고서로서 사용자에게 다시 전송된다.

[0208] 본 개시내용에 따른 프로그램을 함유하는 저장 매체는 프로그램 설치 및 사용을 위한 명령 또는 이러한 명령을 받을 수 있는 웹 주소와 패키징될 수 있다.

[0209] VII. 보고서

[0210] 본 개시내용의 방법이 예컨대 의학 분야에서, 상업적 진단 목적을 위해 이용되는 경우에, 일반적으로 방법으로 부터 얻은 정보의 보고서 또는 요약서가 작성될 것이다.

[0211] 방법의 보고서 또는 요약서는 하나 이상의 유전자 또는 단백질의 발현 수준, 폴립 또는 종양의 분류, 환자의 위험 수준 (예컨대, 높은, 중간 또는 낮은 위험), 환자의 예후, 치료 옵션, 치료 권고, 바이오마커 발현 및 바이오마커 수준의 결정 방법, 바이오마커 프로파일, 임상적 및 병리학적 인자에 대한 정보, 및/또는 환자의 질환 상태와 관련된 환자 또는 집단 군의 다른 표준 임상 정보를 포함할 수 있다.

[0212] 방법 및 보고서는 데이터베이스에 저장될 수 있다. 방법은 데이터베이스에 대상체에 대한 기록을 생성시키고, 상기 기록을 데이터로 추가할 수 있다. 보고서는 문서 보고, 구두 보고 또는 전자 기록일 수 있다. 보고서는 컴퓨팅 장치 (예를 들어, 휴대용 장치, 데스크톱 컴퓨터, 스마트 장치, 웹사이트 등) 상에서 디스플레이 및/또는 저장될 수 있다. 보고서는 전문의 및/또는 환자에게 제공되는 것으로 고려된다. 보고서의 접수는 데이터 및 보고서를 포함하는 서버 컴퓨터에 대한 네트워크 연결을 확립하고 서버 컴퓨터로부터 데이터 및 보고서를 요청하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0213] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하나 이상의 바이오마커: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195

(CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1G), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRB1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질, 또는 그의 변형된 버전 또는 그의 결합 파트너 중 하나의 샘플의 바이오마커 프로파일 발현 수준을 결정하는 단계 및 상기 그의 발현 수준을 요약한 보고서를 작성하는 단계를 포함하는, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에 대한 바이오마커 정보를 포함하는 보고서를 작성하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 보고서는 대상체를 위험군, 예컨대 "낮은-위험", "중간-위험" 또는 "높은-위험" 군으로 분류하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0214] 방법의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1G), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRB1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질, 또는 그의 변형된 버전 또는 그의 결합 파트너 중 하나의 증가된 발현이 결정된 경우에, 상기 보고서는 상기 대상체가 결장 폴립을 가질 가능성이 증가하였다는 예측을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0215] 방법의 또 다른 측면에서, 하나 이상의 바이오마커: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1G), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRB1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질, 또는 그의 변형된 버전 또는 그의 결합 파트너 중 하나의 증가된 발현이 결정된 경우에, 상기 보고서는 상기 대상체가 결장 폴립을 가질 가능성이 감소하였다는 예측을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0216] 한 측면에서, 보고서는 상기 환자에 대한 치료 권고를 뒷받침하는 정보를 포함한다. 예를 들어, 정보는 하나 이상의 진단 시험, 대장내시경, 수술, 치유적 치료를 처방하는 것, 및 추가의 의학적 처치를 취하지 않도록 하는 것에 대한 권고, 이러한 치료로부터의 유익한 스코어의 가능성, 또는 이러한 다른 데이터를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 보고서는 상기 환자를 위한 치료 양식에 대한 권고를 추가로 포함한다.

[0217] 본 개시내용의 한 측면에서, 보고서는 문서 형태이다. 본 개시내용의 한 측면에서, 보고서는 전자 형태, 예컨대 CD-ROM, 플래쉬 드라이브, 관련 기술분야에 공지된 다른 전자 저장 장치이다. 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 전자 보고서는 유선 또는 무선 네트워크로부터 보조 컴퓨터 장치, 예컨대 랩톱, 휴대폰 또는 태블릿으로 다운로드된다.

[0218] 한 측면에서, 보고서는 하나 이상의 바이오마커: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1G), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRB1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 또는 그의 변형된 버전 또는 그의 결합 파트너 중 하나의 증가된 발현이 결정된 경우에, 보고서가 상기 대상체가 5-10년에 결장 폴립 또는 종양이 재발할 가능성이 증가하였다는 예측을 포함한다는 것을 나타낸다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0219] 또 다른 측면에서, 보고서는 하나 이상의 바이오마커: SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1G), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRB1, KRT8, SYNCRIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNPF, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 또는 그의 변형된 버전 또는 그의 결합 파트너 중 하나의 증가된 발현이 결정된 경우에, 보고서가 상기 대상체가 5-10년에 결장 폴립 또는 종양이 재발할 가능성이 감소하였다는 예측을 포함한다는 것을 나타낸다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나,

또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0220] 본 개시내용의 일부 측면에서, 보고서는 결장 질환의 치료 관리를 위한 상기 환자를 위한 치료 양식에 대한 권고를 추가로 포함한다. 치료 관리 옵션은 다른 진단 시험, 예컨대 대장내시경, 플렉스 직장내시경, CT 대장조영술, 대변 검사, 분변 검사, 치료제에 의한 추가의 치료, 수술 개입, 및 추가의 처치를 하지 않은 것을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0221] 본 개시내용은 또한 a) 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 SCDC26 (CD26), CEA 분자 5 (CEACAM5), CA195 (CCR5), CA19-9, M2PK (PKM2), TIMP1, P-셀렉틴 (SELP1), VEGFA, HcGB (CGB), VILLIN, TATI (SPINK1), A-L-푸코시다제 (FUCA2), ANXA5, GAPDH, PKM2, ANXA4, GARS, RRP1, KRT8, SYNCIP, S100A9, ANXA3, CAPG, HNRNP, PPA1, NME1, PSME3, AHCY, TPT1, HSPB1, 및 RPSA, 및/또는 도 9의 단백질 또는 그의 변형된 버전, 또는 그의 발현 생물물 중 적어도 하나 이상의 정규화된 발현 수준을 결정하는 것; 및 (b) 유전자 발현 분석에 의해 수득한 데이터를 요약한 보고서를 작성하는 것에 의해 환자에 대한 개인 바이오마커 프로파일을 제작하는 방법을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 상기 단백질 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 및 모든 12개의 그룹핑이 포함된다. 이러한 그룹핑은 추가의 단백질을 제외할 수 있거나, 또는 추가의 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0222] VIII. 키트

[0223] 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 물질은 널리 공지된 절차에 따라 생산되는 키트의 제조에 적합하다. 본 개시내용에 의해 제공된 키트는 건강 관리 제공자 (의사, 임상 실험실 과학자, 간호사, 약사, 처방전 관리자 포함)에게 또는 직접 소비자에게 판매된다.

[0224] 키트는 종종 삽입 물질, 조성물, 시약, 장치 부품, 및 특정한 생물학적 샘플 유형 상에서 방법 또는 시험을 수행하는 방법에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 다양한 검정 유형, 예컨대 ELISA 검정, 면역검정, 단백질 칩 또는 마이크로어레이, DNA/RNA 칩 또는 마이크로어레이, RT-PCR, 핵산 서열분석, 질량 분광측정법, 면역조직화학, 유동 세포측정법, 또는 고품량 세포 스크리닝에 의해 바이오마커의 검출을 가능하게 하는 시약을 추가로 포함할 수 있다.

[0225] 본 개시내용은 본원에 교시된 바와 같은 바이오마커, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 및 그의 단편 중 임의의 하나 이상에 대해 특이적으로 결합할 수 있는 결합제와 같은 조성물을 제공한다. 결합제는 항체, 압타머, 포도압타머, 단백질, 펩티드, 펩티도모방체 또는 소분자를 포함할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 결합제는 실질적으로 무작위적 또는 관련이 없는 다른 분자를 제외하면서, 임의로는 실질적으로 구조적으로 유사하거나 또는 관련된 다른 분자를 제외하면서 하나 이상의 목적 분자 또는 분석물, 예컨대 하나 이상의 관심 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 또는 그의 단편에 결합함으로써 작용하는 특이적-결합제를 둘 다 포함한다. 용어 "특이적으로 결합하다"는 반드시 작용제가 그의 의도한 표적(들)에 독점적으로 결합할 것을 요구하지는 않는다. 예를 들어, 작용제는 결합 조건 하에 이러한 의도한 표적(들)에 대한 그의 친화도가 비-표적 분자에 대한 그의 친화도보다 적어도 약 2배 초과, 바람직하게는 적어도 약 5배 초과, 보다 바람직하게는 적어도 약 10배 초과, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 25배 초과, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 50배 초과, 및 보다 더 바람직하게는 적어도 약 100배 또는 그보다 많이 초과인 경우에 관심 단백질(들), 폴리펩티드(들), 펩티드(들) 및/또는 그의 단편(들)에 특이적으로 결합하는 것으로 지칭될 수 있다.

[0226] 바람직하게는, 결합제는 그의 의도한 표적(들)에 이러한 결합의 친화도 상수 (KA):KA 1x10⁶ M⁻¹, 보다 바람직하게는 KA 1x10⁷ M⁻¹, 보다 더 바람직하게는 KA 1x10⁸ M⁻¹, 보다 더 바람직하게는 KA 1x10⁹ M⁻¹, 보다 더 바람직하게는 KA 1x10¹⁰ M⁻¹ 또는 KA 1x10¹¹ M⁻¹ (여기서, KA = [SBA_T]/[SBA][1], SBA는 특이적-결합제를 나타내고, T는 의도한 표적을 나타냄)로 결합할 수 있다. KA의 결정은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 평형 투석 및 스캐차드 플롯 분석에 의해 수행될 수 있다.

[0227] 방법 및 키트의 일부 적용에서, 결합제는 면역학적 결합제, 예컨대 항체일 것이다. 본 개시내용에서 사용될 수 있는 항체의 예는 폴리클로날 및 모노클로날 항체 뿐만 아니라 그의 단편을 포함하며, 이들은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 본 개시내용의 방법 및 키트에서 사용될 수 있는 항체의 추가의 예는 적어도 2개의 무손상 항체로부터 형성된 다가 (예를 들어, 2가, 3가 또는 그 초과) 및/또는 다중-특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 또는 그 초과 특이적 항체), 및 원하는 생물학적 활성 (특히, 관심 항원에 특이적으로 결합하는 능력)을 나타내는 한 항체 단편, 뿐만 아니라 이러한 단편의 다가 및/또는 다중특이적 복합물을 포함한다.

[0228] 항체는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 클래스, 바람직하게는 IgG 클래스 항체 중 임의의 것일 수 있다. 항체는 폴

리클로날 항체, 예를 들어 항혈청 또는 그로부터 정제된 (예를 들어, 친화도-정제된) 이뮤노글로불린일 수 있다. 항체는 모노클로날 항체 또는 모노클로날 항체의 혼합물일 수 있다. 모노클로날 항체는 특정한 항원 또는 항원 내의 특정한 에피토프를 보다 큰 선택성 및 재현성으로 표적화할 수 있다. 예를 들어 비제한적으로, 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. 1975 (Nature 256: 495)]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, US 4,816,567에서와 같음)에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 예를 들어 문헌 [Clackson et al. 1991 (Nature 352: 624-628) 및 Marks et al. 1991 (J Mol Biol 222: 581-597)]에 의해 기재된 바와 같은 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0229] 항체 결합제는 항체 단편일 수 있다. "항체 단편"은 그의 항원-결합 또는 가변 영역을 포함하는 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 및 scFv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자; 및 항체 단편(들)로부터 형성된 다가 및/또는 다중특이적 항체, 예를 들어 디바디, 트리바디 및 멀티바디를 포함한다. 상기 명칭 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv 등은 그의 기술분야-확립된 의미를 갖도록 의도된다.

[0230] 폴리클로날 및 모노클로날 항체 뿐만 아니라 그의 단편을 생산하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 재조합 항체 또는 그의 단편을 생산하는 방법 또한 마찬가지이다 (예를 들어, 문헌 [Harlow and Lane, "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbour Laboratory, New York, 1988; Harlow and Lane, "Using Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbour Laboratory, New York, 1999, ISBN 0879695447; "Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques", by Zola, ed., CRC Press 1987, ISBN 0849364760; "Monoclonal Antibodies: A Practical Approach", by Dean & Shepherd, eds., Oxford University Press 2000, ISBN 0199637229; Methods in Molecular Biology, vol. 248: "Antibody Engineering: Methods and Protocols", Lo, ed., Humana Press 2004, ISBN 1588290921] 참조).

[0231] 본 개시내용의 항체는 임의의 동물 종, 바람직하게는 척추동물 종 (예를 들어, 조류 및 포유동물 포함)으로부터 유래된 하나 이상의 부분으로부터 유래되거나 또는 이를 포함할 수 있다. 비제한적으로, 항체는 닭, 달걀, 칠면조, 거위, 오리, 호로새, 메추라기 또는 꿩일 수 있다. 또한, 비제한적으로, 항체는 인간, 뮤린 (예를 들어, 마우스, 래트 등), 당나귀, 토끼, 염소, 양, 기니 피그, 낙타 (예를 들어, 카멜루스 박트리아누스 및 카멜루스 드로마데리우스), 라마 (예를 들어, 라마 파코스, 라마 글라마 또는 라마 비쿠그나) 또는 말일 수 있다.

[0232] 본원에 제공된 바이오마커에 대한 항체에 대해 제공된 본 개시내용은 또한 하나 이상의 아미노산 결실, 부가 및/또는 치환 (예를 들어, 보존적 치환)을 이러한 변경이 각각의 항원의 그의 결합을 보존하는 한 포함할 수 있다. 항체는 또한 그의 성분 아미노산 잔기의 하나 이상의 천연 또는 인공적 변형 (예를 들어, 글리코실화 등)을 포함할 수 있다.

[0233] 본 개시내용에 의해 제공된 항체는 면역화를 포함하는 방법에 의해 생성된 항체로 제한되지 않을 뿐만 아니라, 임의의 폴리펩티드, 예를 들어 재조합적으로 발현된 폴리펩티드를 포함하며, 이는 관심 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 적어도 하나의 상보성-결정 영역 (CDR)을 포괄하도록 제조된다. 따라서, 용어 항체 또는 면역학적 결합제는 이들이 시험관내에서 생산되는지 또는 생체내에서 생산되는지에 관계없이 이러한 분자에 적용된다.

[0234] 본 발명의 키트에서 항체 또는 면역학적 결합제, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 바이오마커 등은 다양한 형태, 예를 들어 동결건조 형태, 용액 중 유리된 형태 또는 고체 상 위에 고정된 형태일 수 있다. 항체 또는 면역학적 결합제는 예를 들어 다중-웰 플레이트에 또는 어레이 또는 마이크로어레이로서 제공될 수 있거나, 또는 독립적으로 및/또는 개별적으로 패키징될 수 있다. 이들은 본원에 교시된 바와 같은 검출을 위해 적합하게 표지될 수 있다. 본원에 제공된 키트는 본 개시내용의 검정 방법, 예를 들어 면역검정, ELISA 검정, 질량 분광측정법 검정, 유동 세포측정법 등을 수행하는데 특히 적합할 수 있다.

[0235] 본 개시내용은 검증된 임상 과학자에 의해 전달되어 사용될 키트를 제공한다. 이러한 키트에서, 본 개시내용은 결합 종양 상태 또는 치료에 대한 반응을 예측하기 위해 개시된 바이오마커, 바이오마커의 변형된 형태 또는 결합 파트너 중 하나 이상의 발현을 정량화하기 위한, 하나 이상의 개시된 바이오마커, 유전자-특이적 또는 유전자-선택적 프로브 및/또는 프라이머를 인식하는 항체 판독 검출 항체를 포함할 수 있는 다양한 작용제를 포함하는 키트를 제공한다.

[0236] 키트는 검정을 수행하기 위한 용기 (방법의 자동화된 구현에 사용하기에 적합한 마이크로타이터 플레이트 포

함), 사전-제작된 바이오칩, 완충제, 적절한 시약, 항체, 프로브, 효소를 추가로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 일부 측면에서, 키트는 생물학적 샘플로부터의 단백질 및 핵산의 추출을 위한 시약, 및/또는 DNA 또는 RNA 증폭 또는 단백질 분획화 또는 정제를 위한 시약 및 바이오마커를 검출하는 포획 바이오칩을 함유할 수 있다. 키트 내의 시약(들)은 식별 기재 또는 라벨, 또는 검정을 수행하기 위한 그의 용법 및 단계에 대한 설명서를 가질 것이다. 또한, 키트는 결장 폴립/중양 상태 및 재발의 가능성 및 치료 반응을 결정하기 위해 사용되는 방법에서의 그의 용법에 대한 설명서를 추가로 포함할 수 있거나 또는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체가 또한 결장 폴립/중양 상태 및 재발의 가능성 및 치료 반응을 결정하기 위해 함께 제공될 수 있다.

[0237] 키트는 비교를 위한 참조 바이오마커 프로파일을 포함할 수 있는 데이터분석용 소프트웨어 패키지를 추가로 포함할 수 있다. 일부 적용에서, 키트의 소프트웨어 패키지는 데이터 분석을 수행하기 위한 중앙 서버와의 연결을 포함하며, 여기서 보고서는 질환 상태에 대한 권고, 치료 제안, 또는 치료 또는 질환 관리를 위한 절차에 대한 권고를 포함한다.

[0238] 키트에서 제공되는 보고서는 문서 또는 전자 보고서일 수 있다. 이는 키트에서 제공된 컴퓨터 소프트웨어, 또는 사용자가 웹사이트에 업로드한 컴퓨터 서버 (여기서, 컴퓨터 서버가 보고서를 작성함)에 의해 작성될 수 있다.

[0239] 본 개시내용의 일부 측면에서, 키트는 키트의 구성요소로서 예후, 진단, 임상적 상태, 또는 예측 정보를 평가하거나 또는 정량화하는데 이용되는 수학적 알고리즘을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 이는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체를 통해 전달될 것이며, 본 개시내용의 다른 측면에서 이는 수학적 알고리즘을 실행시키는 로직을 함유하는 컴퓨터 서버에 액세스하기 위한 패스워드를 사용자에게 공급함으로써 제공될 수 있다.

[0240] 키트는 임의의 적합한 방식으로, 전형적으로는 방법 또는 시험을 수행하기 위한 한 장의 인쇄된 설명서와 함께 단일 용기 내의 모든 요소와 패키징될 수 있다.

[0241] 본 개시내용은 의사에게 전달될 키트를 제공한다. 이러한 목적을 위한 키트는 의사에게 의학적 정보를 제공하기 위한 전자 또는 서면 문서 및 생물학적 샘플 및 임의의 고정/보존 시약을 함유하는 멸균 리셉터클 용기에 부착하기 위한 바코드 라벨을 포함할 것이다. 일부 측면에서, 이러한 키트는 발송 설명서 및 본원에 제공된 방법에 의한 처리를 위해 메일로 보내야할 공급물을 포함할 것이다.

[0242] **실시예**

[0243] **실시예 1**

[0244] *대장내시경으로부터 음성 진단을 받은 개체에서의 선종 또는 폴립 상태의 확인*

[0245] 대장내시경에 기초하여 선종 또는 폴립의 음성 진단을 받은 환자로부터의 전체 혈청을 검증된 바이오마커 분류자를 이용하여 결장 폴립의 존재 또는 부재에 대해 시험하였다. 각 부위의 샘플로부터의 데이터를 독립적으로 분석하고 (즉, 검증 데이터 세트가 발견 교차-검증에서의 혼란 또는 시험에 사용되지 않음), 이어서 결과 사이의 중첩에 대해 평가하였다. LC-MS/MS 분석을 표 E1의 분류자의 단백질 및/또는 펩티드에 대해 수행하였다.

[0246] 바이오마커가 확인된다. 예를 들어, 바이오마커 수집물이 표 E1 및 표 E2, 및 도 7에 제시된다.

[0247] [표 E1]

번호	명칭 (대안적 명칭)	
1	SCDC26 (CD26)	디펩티딜 펩티다제 4 가용성 형태
2	CEA분자 5 (CEACAM5)	암배아성 항원-관련 부착
3	CA195 (CCR5)	C-C 케모카인 수용체 유형 5
4	CA19-9	탄수화물 항원 19-9
5	M2PK (PKM2)	피루베이트 키나제 동종효소 M1/M2
6	TIMPI	메탈로프로테이나제 억제제 1
7	P-셀렉틴 (SELPLG)	P-셀렉틴 당단백질 리간드 1
8	VEGFA	혈관 내피 성장 인자 A
9	HcGB (CGB)	코리�고나도트로핀 서브유닛 베타
10	VILLIN	상피 세포-특이적 Ca ²⁺ -조절 액틴
11	TATI (SPINK1)	췌장 분비 트립신 억제제
12	A-L-푸코시다제 (FUCA2)	혈장 알파-L-푸코시다제

[0248]

[0249] [표 E2]

번호	명칭 (대안적 명칭)	
1	ANXA5	아넥신 A5
2	GAPDH	글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제
3	PKM2	피루베이트 키나제 동종효소 M1/M2
4	ANXA4	아넥신 A4
5	GARS	글리실-tRNA 신테타제
6	RRBP1	리보솜-결합 단백질 1
7	KRT8	케라틴, 유형 II 세포골격 8
8	SYNCRIP	이중 핵 리보핵단백질 Q
9	S100A9	S100 A9 칼슘 결합 단백질
10	ANXA3	아넥신 A3
11	CAPG	대식세포-캡핑 단백질
12	HNRNPF	이중 핵 리보핵단백질 F
13	PPA1	무기 피로포스파타제
14	NME1	뉴클레오시드 디포스페이트 키나제 A
15	PSME3	프로테아솜 활성화제 복합체 서브유닛 3
16	AHCY	아데노실호모시스테인아제
17	TPT1	번역-제어 종양 단백질
18	HSPB1	열 쇼크 단백질 베타-1
19	RPSA	40S 리보솜 단백질 SA

[0250]

[0251] 이들 값을 대조 참조 값과 비교하였다. 최종적으로, 분류자 프로파일을 낮은-위험 또는 비-위험, 중간-위험 및 높은-위험 분류자 프로파일과 비교하여, 환자 샘플을 대상체의 예측된 선종/ 폴립 상태 또는 정상의 상태와 대략 90% 또는 그 보다 우수한 정확도 비율로 상관시켰다. 표 E3을 참조한다. 대안적으로, 임상 시험을 바이오마커 분류자를 이용하여 면역학적 분석, 예컨대 이뮤노블롯팅, 바이오칩, 면역염색 및/또는 유동 세포측정 분석에 의해 수행하였다.

[0252] [표 E3]

	검증 세트		발견 세트	
	정상	폴립	정상	폴립
	n=500	n=600	n=400	n=700
정상 (비-폴립)으로 분류됨	461	0	387	0
폴립으로 분류됨	0	543	0	673
분류할 수 없음	39	57	13	27

[0253]

[0254] **실시예 2**

[0255] 이전에 결장 폴립을 앓았던 개체에서 폴립 상태의 재발의 확인

[0256] 표 E1 및/또는 표 E2 및 대조 참조군에서의 단백질 바이오마커 분류자에 대한 항원에 특이적으로 결합하거나 또는 이를 인식하는 항체를 갖는 포획 바이오칩을 사용하여 이전에 결장 폴립 종양을 앓았던 환자로부터의 전체 혈청 샘플에서 항원을 프로파일링하였다.

[0257] 환자가 결장 폴립의 재발 또는 폴립을 갖는지 여부를 결정하기 위해 샘플을 스크리닝하였다. 칩을 실온에서 샘플과 인큐베이션하여 항체가 샘플 중에서 항원과 복합체를 형성하도록 하였다. 이어서, 칩을 묶은 세제 용액으로 세척하여 특이적으로 결합되지 않은 임의의 단백질 또는 항체를 제거하였다. 검출 시약과의 이차 항체-복합체를 첨가하고, 칩에 결합시키고, 묶은 세제로 세척하였다. 단백질을 리더, 예컨대 CCD 카메라를 이용하여 정량화하였다. 최종적으로, 바이오칩 판독으로부터의 분류자 프로파일을 낮은-위험 또는 비-위험, 중간-위험 및 높은-위험 재발 분류자 프로파일과 비교하여 환자의 재발 상태를 결정하였다.

[0258] 실시예 3A

[0259] 본 연구에서, 곧 대장내시경을 받을 환자로부터 혈액을 수집하였다. 혈장에 존재하는 단백질-기반 분자 특징부의 프로파일에 대한 정량적 데이터를 탠덤 질량 분광측정법-기반 과정을 이용하여 수집하고, 그 데이터를 이용하여 대장내시경 절차의 결과를 예측하는 능력을 갖는 분류자를 포함하는 특징부를 확인하였다.

[0260] 연구 설계 및 환자 샘플 수집

[0261] 혈장 단백질 프로파일을 환자 대장내시경 결과에 상관시키기 위해, 혈액 샘플을 대장내시경을 받는 환자로부터 절차 당일에 수집하였다. 포함 기준은 환자가 18세 이상이고 사전 동의서에 자발적으로 서명하거나 또는 서명할 수 있을 것을 요구하였다. 이는 환자가 권고된 일상적 스크린, 사전 개인 또는 가족 병력으로 인한 예방조치, 또는 개인 건강 증상에 대한 추적으로서 절차를 받을 수 있는 "참가자 전원" 연구였다.

[0262] 밤샘 단식, 액체-유형 금지, 및 분변물을 제거하기 위한 관장을 포함하는 대장내시경을 위한 통상의 준비 후에, 혈액 샘플을 항응고제로서 EDTA를 포함하는 혈장 수집 장치에 넣었다. 혈액 샘플을 혼합하고, 제조업체의 지침에 따라 원심분리하여 혈장을 분리하고, 분리된 혈장을 수집하고, 4시간 내에 -80℃에서 동결시켰다.

[0263] 혈장 샘플 뿐만 아니라, 환자 임상 데이터, 예컨대 연령, 체중, 성별, 민족성, 현재 의약 및 처방, 및 개인 및 가족 건강력을 수집하여, 임의의 수집 및 조사된 조직에 대한 대장내시경 절차 보고서 및 병리상태 보고서를 작성하였다. 500명 초과 환자 샘플을 수집하였다. 환자 인구통계 데이터가 표 E4, 표 E5, 및 표 E6에 제공된다.

[0264] [표 E4]

	제외	대조군	질환			총	%총
		정상	폴립	선종 및 폴립	선종		
총	3	73	20	7	49	152	100.00%
일상적 방문	0	37	6	1	22	66	43.42%
병력	0	14	10	5	15	44	28.95%
증상	3	22	4	1	12	42	27.63%
이전 대장내시경	1	41	13	6	25	86	56.58%
여성	2	35	8	4	27	76	50.00%
남성	1	38	12	3	22	76	50.00%
아프리카계 미국인	1	3	2	0	2	8	5.26%
아시아인	0	0	0	1	0	1	0.66%
백인	2	69	16	6	45	138	90.79%
히스패닉	0	1	1	0	2	4	2.63%
인디언	0	0	1	0	0	1	0.66%
태평양 제도민	0	0	0	0	0	0	0.00%

[0265]

[0266] [표 E5]

	대조군	질환
여성	38	37
남성	35	39
		p=0.6808
연령 (평균 +/- 표준편차 (세))	58.8 +/- 9.8	58.9 +/- 9.6
		p=0.9305
일상적	37	29
병력 또는 증상	36	47
		p=0.1237

[0267] 연관성의 카이-제곱 검정으로부터의 p-값

[0268]

[표 E6]

상태 또는 의약	훈련 세트 에서의 #	대조군 존재	대조군 부재	질환 존재	질환 부재	카이 제곱 p-값
알레르기	27	15	58	12	64	0.450942
빈혈	10	6	67	4	72	0.470814
불안 장애	13	8	65	5	71	0.343321
관절염	13	6	67	7	69	0.830237
천식	16	5	68	10	66	0.199724
변비	12	4	69	7	69	0.383146
우울증	32	19	54	13	63	0.184788
제II형 당뇨병	25	8	65	15	61	0.137476
게실 질환	13	8	65	5	71	0.343321
위식도 역류 질환 (GERD)	36	13	60	22	54	0.108432
고콜레스테롤혈증	22	11	62	11	65	0.918512
고혈압 이상지혈증	45	16	57	27	49	0.066549
고혈압	64	29	44	34	42	0.535918
감상선기능저하증	21	8	65	13	63	0.280525
불면증	13	8	65	5	71	0.343321
과민성 장 증후군 (IBS)	17	10	63	7	69	0.388888
HCTZ히드로클로로티아지드	14	7	66	6	70	0.714104
ASA아스피린	45	20	53	24	52	0.575854
알부테롤	12	5	68	7	69	0.596230
칼슘 보충제	26	10	63	16	60	0.236565
어유	23	11	62	12	64	0.903077
플로벤트	15	9	64	6	70	0.368360
호르몬 대체 요법	14	10	63	4	72	0.076930
이부프로펜	11	6	67	5	71	0.701900
레보티록신	18	7	66	11	65	0.359898
리피토르	12	4	69	8	68	0.256630
리시노프릴	17	4	69	12	64	0.041113
메트포르민	14	4	69	9	67	0.167563
프라바콜	11	3	70	8	68	0.132598
프릴로제	27	12	61	15	61	0.601195
비타민C	12	5	68	7	69	0.596230
비타민D	25	11	62	13	63	0.735244
비타민D3	10	3	70	7	69	0.211955
조코르	18	7	66	10	66	0.493048

[0269]

[0270]

혈장 단백질을 분석을 위한 샘플 제조

[0271]

분류자 분석을 위한 152개의 샘플 (76개 폴립 및/또는 선종 및 76개 대조군)을 선택하였다. 환자의 폴립 및/또는 선종 군을 보다 큰 연구 코호트로부터 무작위적으로 선택하고, 대조군으로부터 연령 및 성별에 대해 매치하였다. LCMS 측정을 위한 환자 혈장 단백질 샘플을 다음과 같이 제조하였다. 혈장 샘플을 -80°C 저장으로부터 해동시키고, 지질 및 입자를 필터 원심분리에 의해 제거하였다. 여과된 혈장에서의 높은-존재비 단백질을 면역친화성 칼럼-기반 고갈에 의해 제거하였다. 보다 낮은 존재비의 관류 단백질을 역상 HPLC에 의해 분획으로 분리하였다. 선택된 단백질 분획 (샘플당 6개)을 트립신-TFE 분해에 의해 펩티드로 감소시키고, 생성된 펩티드를 아세토니트릴/포름산 LCMS 로딩 완충제에 재현탁시켰다.

[0272]

LCMS 데이터 획득 및 단백질 분자 특징부 정량화

[0273]

각 환자의 혈장 샘플의 여러 분획으로부터 재현탁된 펩티드를 정량적 분석을 위해 UHPLC를 통해 탠덤 질량 분광계 (Q-TOF)에 주입하였다. 수집된 데이터 (체류 시간, 질량/전하 비, 및 이온 존재비)를 분석하여 분자 특징부로 지칭되는 관찰된 피크를 검출하였다. 3차원 피크 적분 알고리즘은 분자 특징부의 상대 존재비를 결정하였다.

[0274]

다중 환자 샘플로부터의 분자 특징부 데이터를 3차 스플라인 알고리즘을 이용하여 데이터세트 오버레이 및 정렬 후에 비교하였다. 환자 클래스 (폴립/선종의 부재 또는 존재) 중 적어도 하나의 50% 이상에 존재하는 것으로 결정된 특징부만을 추가의 분석에 고려하였다. 이러한 세트에서 환자-특징부 데이터가 손실된 경우에, 특징부 값을 다른 샘플에서 관찰된 바와 같은 피크의 연역적 위치에서의 미가공 이온 존재비 데이터를 적분하여 부가하였다. 152명의 환자 샘플 각각으로부터의 145,000개 초과 분자 특징부는 후속 분류자 분석을 위한 최종 데이터 세트를 포함하였다.

- [0275] 데이터 정규화, 특징부 선택 및 분류자 어셈블리
- [0276] 본래의 단일 중성 질량으로부터 유래된 특징적인 분자 특징부에 대한 정량적 데이터를 합하고 요약하였다. 예를 들어, 동일한 모 분자로부터의 +2 m/z 및 +3 m/z 특징부를 단일 중성 질량 클러스터 (NMC) 값에 합하여 조합하였다.
- [0277] 상이한 샘플로부터의 분자 특징부 데이터를 동일한 기기 및 연구일에 수집된 샘플로부터 NMC의 평균 조정에 의해 정규화하였다. 데이터 획득이 균형을 이루어 대략 동일한 수의 폴립/선종의 부재 샘플 및 폴립/선종의 샘플이 각각의 기기-일 군에서 평가되도록 하였다. 이 방법은 클러스터-기기-일 ("CID") 정규화로 규정된다.
- [0278] 데이터의 초기 분석은 여성 샘플의 호르몬-대체 요법 상태에서의 불균형이 분류자 구축에 있어서 혼동 변수일 수 있음을 시사하였다. 그 가능성을 제거하기 위해, HRT-관련될 것으로 여겨지는 분자 특징부를 차등적 분류자 어셈블리에 의해 확인하고, 후속 분석에서 제거하였다.
- [0279] 모든 실험적 분획으로부터 완전한 데이터를 갖는 샘플만을 분석에 사용하였다. 처음에 측정된 152개 샘플 중에서, 108개의 완전한 샘플이 남았다. 제외된 샘플 중 대부분의 경우에, 6개 샘플 분획 중 하나 이상의 QC 실패는 제외로 이어졌다.
- [0280] 최종 정규화된 데이터를 사용하여, 분류자를 생성하고, 폴립 및/또는 선종 샘플로부터 폴립 및/또는 선종이 없는 환자 샘플을 식별하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 샘플 데이터의 50개의 70/30 훈련/시험 스플릿 각각에서, 탄성-네트 접근법(elastic-net approach)을 특징부 선택에 이용하여, 고려되는 NMC의 개수를 100,000개 초과에서 대략 200-250개로 감소시켰다. 이어서, 이들 선택된 NMC를 사용하여 SVM(S자형-커널)-기반 분류자를 구축하였다. 50개 훈련/시험 스플릿의 각각의 반복 내에서, 분류자의 성능을 ROC 플롯 (감도 및 특이도의 조합 척도) 상의 AUC에 의해 측정된 바와 같은 시험 데이터 상에서 결정하였다. 생성된 평균 AUC, 0.79 +/- 0.08이 도 1a에 제시된다. 이 AUC는 0.5 (도면을 이등분하는 파선에 따르는, 식별력이 없는 무작위 검정이 달성되어지는 값)와 유의하게 상이하다. 따라서, 도 1a는 시험 세트 성능의 비교를 제공한다. X-축은 가양성률을 나타낸다. Y-축은 진양성률을 나타낸다.
- [0281] 탄성-네트/SVM 분류자 성능의 견고성을 확인하기 위해, 클래스 할당, 즉 폴립/선종 존재 대 폴립/선종 부재를 무작위적으로 변경하고, 전체 특징부 선택 및 분류자 어셈블리 과정을 50회 반복에 걸쳐 다시 수행하였다. 생성된 평균 AUC, 0.52 +/- 0.09가 도 2a에 제시되고, 결과 (예컨대, 정확한 할당에 대해 결정됨)는 우연히 발생할 가능성이 없는 것으로 입증되었다. 따라서, 도 2a는 시험 세트 성능의 검증을 제공한다. X-축은 가양성률을 나타낸다. Y-축은 진양성률을 나타낸다.
- [0282] 결과의 유의성의 또 다른 척도는 개별 NMC가 50개의 70/30 훈련/시험 스플릿 분류자에서 발생하는 빈도의 도표화이다. 각각의 반복에서 분류자에 대해 대략 200-250개 특징부가 선택되고; 50회 반복 중 적어도 3회 또는 그 초과로 나타나는 특징부의 존재는 우연히 예상되지는 않는 결과이다. 특징부-빈도 표의 파레토 플롯 (순위 히스토그램)이 도 3a에 제시된다. 데이터는 다수의 특징부가 여러 번 선택된다는 것을 나타내며, 이는 식별력있는 분류자에서 그의 참여에 있어서의 견고성을 시사한다. 가장 빈번한 특징 (즉, 별개의 상관관계 군들로부터 상위 30개)가 선택되어, 네스티드 70(70/30)/30 분석 구조 내에서 분류자를 구축하는데 사용되는 경우에, 생성된 평균 AUC는 무작위적이기 보다는 여전히 유의하게 상이하다. 그 결과는 선택된 특징부 세트로부터 구축될 수 있는 다중 분류자가 존재한다는 것을 나타낸다.
- [0283] 분류자 분자 특징부의 하위세트
- [0284] 분류자 특징부의 보다 작은 하위세트가 외부 루프/내부 루프 전략에 의해 확인되었다. 이러한 접근법에서, 샘플을 50개 외부 루프 70/30 스플릿 및 500개 내부 루프 70/30 스플릿으로 나누었다. SVM-분류자 내부-시험 ROC AUC를 계산하고, 500회 반복 중 가장 우수한 5%를 선택하고, 포함 특징부를 잔류시키는 특징부 선택을 위한 다중 내부 루프를 수행하였다. 탄성 네트를 사용하여 특징부의 최종 군을 선택함으로써 외부 루프 SVM-분류자를 구축하였다. 크기가 다른 분류자의 경우에, 선택된 내부 루프로부터의 특징부에 대한 빈도 순위를 이용하여 특징부의 우선순위를 정하였다 (예를 들어, 가장 빈번한 10, 20 30, 등). 생성된 분류자를 외부 루프 시험 세트 상에서 평가하고, 성능 AUC를 측정하였다. 도 5는 50회 외부 루프 반복에 대한 평균 ROC를 보여주고, 크기 30의 분류자가 유의한 예측 값 (AUC = 0.645 +/- 0.092)을 남긴다는 것을 입증한다. 도 5에서, Y-축은 진양성률을 보여주고, X-축은 가양성률을 보여준다. 이러한 결과가 우연히 수득될 수는 없다는 확인으로서, 절차를 샘플 클래스 할당이 무작위적으로 다시 할당된 50개의 상이한 샘플 세트 상에서 수행하였다. 생성된 AUC, 0.502 +/- 0.101 (도 6에 제시된 바와 같음)는 무작위적이었으며, 따라서 이는 정확한 클래스 할당 결과의 견고성을

확인하여 준다. 도 6에서, Y-축은 진양성률을 보여주고, X-축은 가양성률을 보여준다. 표 E7은 유의한 성능의 유사한 증거가 크기 10개 특징부의 분류자 또는 NMC로 입증되었다는 것을 보여준다.

[표 E7]

크기	AUC	sd
100	0.70	0.08
50	0.66	0.09
40	0.65	0.09
30	0.64	0.09
20	0.63	0.09
10	0.60	0.09

분류자 분자 특징부의 확인

질량 분광측정법에 의한 분자 특징부의 질량 결정은 특유한 확인을 제공하기에 충분히 정확하고 정밀하다. 본 실시예에서 어셈블리된 분류자에서 나타난 1014개의 특징부 (각각 3회 이상 나타남)의 질량이 도 7에 첨부된 표에 열거되어 있다. 정확한 질량은 본질적으로 분자 특징부를 특유하게 식별하고, 이에 따라 그의 측정치를 대안적 제시로 전환시키기 위해 이들 특징부의 일차 아미노산 서열 및 임의의 번역후 변형을 결정할 수 있다.

실시예 3B

연구 설계는 하기 추가의 상세내용을 갖는 실시예 3A의 연구 설계에 해당하였다.

LCMS 데이터 획득 및 단백질 분자 특징부 정량화

각 환자의 혈장 샘플의 여러 분획으로부터 재현탁된 펩티드를 정량적 분석을 위해 UHPLC를 통해 텐덤 질량 분광계 (Q-TOF)에 주입하였다. 수집된 데이터 (체류 시간, 질량/전하 비, 및 이온 존재비)를 분석하여 분자 특징부로 지칭되는 관찰된 피크를 검출하였다. 3차원 피크 적분 알고리즘은 분자 특징부의 상대 존재비를 결정하였다. 평균적으로, 각각의 혈장 샘플로부터 대략 364,000개의 분자 특징부가 검출되고 정량화되었다.

다중 환자 샘플로부터의 분자 특징부 데이터를 3차 스플라인 알고리즘을 이용하여 데이터세트 오버레이 및 정렬 후에 비교하였다. 환자 클래스 (폴립/선종의 부재 또는 존재) 중 적어도 하나의 50% 이상에 존재하는 것으로 결정된 특징부만을 추가의 분석에 고려하였다. 이러한 세트에서 환자-특징부 데이터가 손실된 경우에, 특징부 값을 다른 샘플에서 관찰되는 바와 같은 피크의 연역적 위치에서의 미가공 이온 존재비 데이터를 적분하여 부가하였다. 152명의 환자 샘플 각각으로부터의 대략 149,000개 분자 특징부는 후속 분류자 분석을 위한 최종 데이터 세트를 포함하였다.

데이터 정규화, 특징부 선택 및 분류자 어셈블리

본래의 단일 중성 질량으로부터 유래된 별개의 분자 특징부에 대한 정량적 데이터를 합하고, 요약하였다. 예를 들어, 동일한 모 분자로부터의 +2 m/z 및 +3 m/z 특징부를 단일 중성 질량 클러스터 (NMC) 값에 합하여 조합하였다. NMC의 전체 개수는 대략 105,000개였다.

상세내용은 실시예 3A에서와 같다. 추가로, 특징부를 보다 높은 확인 확률을 나타내는데 사용되는 파라미터에 의해 여과하였다. 예를 들어, 오직 1 초과의 전하 상태 ($z > 1$)를 갖는 특징부가 고려되었다. 이는 분류자 분석에 사용되는 NMC의 총 개수를 대략 47,000개로 감소시켰다.

실시예 3A의 분석에 추가하여, 본 분석에서, 10 라운드의 10배 교차-검증을 이용하여 특징부를 선택하고, 분류자를 구축하였다. 각각에서, 데이터의 90%를 회귀를 이용하는 탄성 넷 알고리즘을 이용하여 특징부를 선택하는데 사용하고, 특징부에 대해 결정된 계수의 순위에 기초하여 상위 20개 특징부를 선택하고, 이어서 선형 커널을 갖는 SVM 분류자를 구축하였다. 이어서, 이 최종 분류자를 주어진 배수의 시험 세트에서 유지된 샘플의 10% 상에서 평가하였다. 따라서, 10배 교차 검증의 각각의 라운드에서, 모든 샘플은 시험 세트 1에 오직 1회 존재한다. 각각의 샘플에 대한 분류자로부터의 예측된 시험 세트 값을 이용하여 모든 샘플에 대해 1점을 갖는 그

라운드에 대한 ROC 플롯을 구축하였다. 10개의 ROC 플롯 (각 라운드로부터 1개)의 평균을 구하고 플롯팅하였다. 분석에 사용된 108개의 완전한 샘플에서, 최초의 대장내시경 결정된 진단을 비교자로 이용하여, 20개 특징부 분류자에 대한 중간 AUC는 0.91이었다. 평균 AUC는 0.91 ± 0.021 이었다. 도 1b.

[0298] 분류자 성능의 견고성을 확인하기 위해, 클래스 할당, 폴립/선종 존재 대 폴립/선종 부재를 무작위로 변경하고, 전체 특징부 선택 및 분류자 어셈블리 과정을 본원에 기재된 바와 같은 10 라운드의 10배 교차-검증을 거쳐 다시 수행하였다. 0.52의 중간 AUC 및 0.52 ± 0.033 의 평균 AUC (도 2b)는 결과 (예컨대 정확한 할당에 대해 결정됨) AUC 0.91이 우연하게 발생하였을 가능성은 없다는 것을 입증하였다.

[0299] 결과의 유의성의 또 다른 척도는 개별 NMC가 10 라운드의 10배 교차-검증에서 생성된 100개 분류자에서 발생하는 빈도의 도표화이다. 각각의 반복에서, 분류자에 대해 20개의 특징부가 선택되었으며; 다중 분류자에서 특징부의 존재는 특징부 선택 및 분류자 과정의 견고성을 나타낸다. 도 1b에 나타난 바와 같은 분류자를 구축하기 위한 최초의 진단을 이용하여, 대부분의 특징부는 1회 초과하여 선택되었다. 가장 빈번하게 선택된 특징부는 100개 분류자 중 99개에서 선택된다. 도 4를 참조한다. 대조적으로, 무작위 특징부 선택을 이용하였을 때, 가장 빈번하게 선택된 특징부는 오직 3회 선택되었다. 모두에서, 206개 특징부가 100개의 20-특징 분류자 중 하나 이상에서 존재하였다.

[0300] *분류자 분자 특징부의 확인*

[0301] 질량 분광측정법에 의한 분자 특징부의 질량 결정은 특유한 식별을 제공하기에 충분히 정확하고 정밀하다. 본 실시예에서 어셈블리된 분류자에서 나타난 206개 특징부의 질량이 도 8에 첨부된 표에 열거되어 있다. 정확한 질량은 본질적으로 분자 특징부를 특유하게 식별하고, 이에 따라 그의 측정값을 대안적 제시로 전환시키기 위해 이들 특징부의 일차 아미노산 서열 및 임의의 번역후 변형을 결정할 수 있다.

[0302] **실시예 4**

[0303] *MRM 검정 개발*

[0304] 처음에, 결장직장암에 연관된 것으로 이전에 보고된 188개의 단백질을 인실리코 조사하여, 표적화된 단백질체학 프로파일링을 위한 잠재적 펩티드 후보를 밝혀내었다. 수만개의 잠재적 트립신 펩티드로부터, 1056개의 예비 세트를 실험적 검증을 위해 선택하였다. 337개 펩티드의 최종 세트 (187개 단백질을 나타냄)를 최종 다중 반응 모니터링 (MRM) 검정을 포함하는 실험적 검증으로부터 선택하였다. 또한, 무거운 (모두 탄소 13) 아르기닌 (R) 또는 리신 (K)으로 표지된 정확한 서열 조성의 337개의 상보체 펩티드를 내부 표준으로 혼입시키고, 최종 분석에서 정규화 참조물로서 이용하였다.

[0305] *혈장 단백질 분석을 위한 샘플 제조*

[0306] MRM LCMS 측정을 위한 환자 혈장 단백질 샘플을 희석 및 고갈로 지칭되는 2가지 방법에 따라 제조하였다.

[0307] 희석 방법에서, 혈장 샘플을 -80°C 저장으로부터 해동시키고, 지질 및 입자를 필터 원심분리에 의해 제거하였다. 잔류 단백질을 트립신-TFE 분해에 의해 펩티드로 감소시키고, 생성된 펩티드를 아세트니트릴/포름산 MRM LCMS 로딩 완충제에 재현탁시켰다.

[0308] 고갈 방법에서, 혈장 샘플을 -80°C 저장으로부터 해동시키고, 지질 및 입자를 필터 원심분리에 의해 제거하였다. 여과된 혈장에서의 높은-존재비 단백질을 면역친화성 칼럼-기반 고갈에 의해 제거하였다. 보다 낮은 존재비의 잔류 단백질을 트립신-TFE 분해에 의해 펩티드로 감소시키고, 생성된 펩티드를 아세트니트릴/포름산 MRM LCMS 로딩 완충제에 재현탁시켰다.

[0309] *LCMS 데이터 획득 및 전이 특징부 정량화*

[0310] 각 환자의 혈장 샘플로부터의 재현탁된 펩티드를 정량적 분석을 위해 UHPLC를 통해 삼중 사중극자 질량 분광계 (QQQ)로 주입하였다. 수집된 데이터 (체류 시간, 전구체 질량, 단편 질량, 및 이온 존재비)를 분석하여 전이로 지칭되는 관찰된 피크를 검출하였다.

[0311] 2차원 피크 적분 알고리즘을 이용하여 각각의 전이 피크에 대한 곡선하 면적 (AUC)을 결정하였다.

[0312] 무거운 (모두 탄소 13) 아르기닌 (R) 또는 리신 (K)으로 표지된 정확한 서열 조성의 상보체 펩티드를 676가지 표적화된 전이 각각에 대한 내부 표준으로 이용하였다. 전이 AUC 값을 컴플리먼트 내부 표준 AUC 값으로 정규화하였으며, 이로부터 각각의 전이에 대한 농도 값이 유래되었다.

[0313] 데이터 정규화, 특징부 선택 및 분류자 어셈블리

[0314] 분류자 어셈블리 및 성능 평가를 위해, 연관되는 표지된 표준 켈티드 미가공 피크 면적에 대한 미가공 켈티드 피크 면적의 비에 기초하여 특징부 농도 값을 사용하였다. 기초 미가공 피크 면적의 정규화는 적용되지 않았다. 전이에 대한 손실 값은 0으로 설정하였다.

[0315] 분류자 모델 및 연관된 분류 성능을 10 X 10배 교차 검증 과정을 이용하여 평가하였다. 이 과정에서 특징부 선택을 먼저 적용하여 사용되는 특징부의 수를 감소시킨 후에, 분류자 모델의 개발 및 후속 분류 성능 평가를 수행하였다. 각각의 10배 교차 검증을 위해, 데이터를 각각 샘플의 90%를 훈련 세트에 포함하고 샘플의 나머지 10%를 시험 세트에 포함하는 10개 스플릿으로 분리하였다. 이 과정에서, 95개 전체 샘플을 각각 시험 세트에서 1회 평가하였다. 특징부 선택 및 모델 어셈블리 과정을 훈련 세트를 단독으로 이용하여 수행하고, 이어서 이 모델을 시험 세트에 적용하여 분류자 성능을 평가하였다.

[0316] 분류 성능의 일반화를 추가로 평가하기 위해, 이러한 전체 10배 교차 검증 절차를 각각 훈련 및 시험 세트의 상이한 샘플링을 이용하여 10회 반복하였다.

[0317] 분류자 분석에 사용된 전이 특징부의 총 개수는 674개였다. 몇개의 특징부로 분류 성능을 조사하기 위해, 탄성 네트워크 특징부 선택을 적용한 후에 분류 모델을 구축하였다. 이 과정에서, 탄성 네트워크 모델이 구축되었고, 20개의 전이 특징부를 제공하는 모델을 분류 모델의 개발에 이용하였다. 교차-배수 검증 과정의 각각의 배수가 그 자체의 특징부 선택 단계를 갖기 때문에, 상이한 특징부가 각각의 배수에서 선택될 수 있어, 10 X 10배수 교차 검증 과정을 거쳐 모델에서 사용되는 특징부의 전체 개수는 20개 이상이 될 것이다.

[0318] 특징부 선택 단계 후에, 분류자 모델을 선형 커널을 갖는 서포트 벡터 머신 (SVM) 알고리즘을 이용하여 구축하였다. 훈련 세트 상에 분류자 모델을 구축한 후에, 이를 변형시키지 않고 시험 세트에 직접 적용하고, 연관된 수신자 작동기 특징적 (ROC) 곡선을 생성하고, 이로부터 곡선하 면적 (AUC)을 계산하였다. 10 X 10배 교차 검증 과정에서, 0.76 +/- 0.035의 평균 시험 세트 AUC를 획득하였고 (도 10), 이는 분류 모델이 결장직장암 및 정상 환자 샘플을 식별하는 능력을 나타낸다. 특징부 선택 과정 동안 선택된 특징부를 추가로 평가하기 위해, 빈도/순위 플롯을 생성하였다 (도 11). 이 플롯은 모든 또는 거의 모든 교차 검증 배수에서 선택된 여러 특징부를 보여주며, 이는 정상 샘플로부터 결장직장암을 구별하는데 있어서의 그의 유용성을 강조한다. 분류 과정을 통해 확인된 특징부의 목록이 도 12에 열거된다.

[0319] 연구 설계 및 환자 샘플 수집

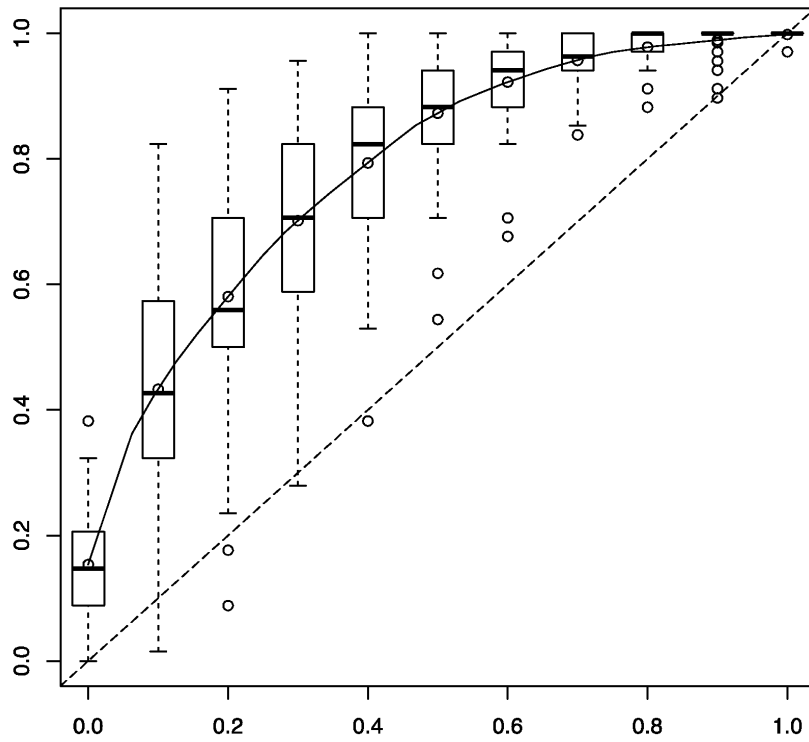
	대조군	CRC 질환
여성	24	23
남성	24	24
		p = 1
연령	65.0 +/- 9.7	65.5 +/- 9.6
(평균 +/- 표준편차 (세))		
		p = 0.82

[0320]

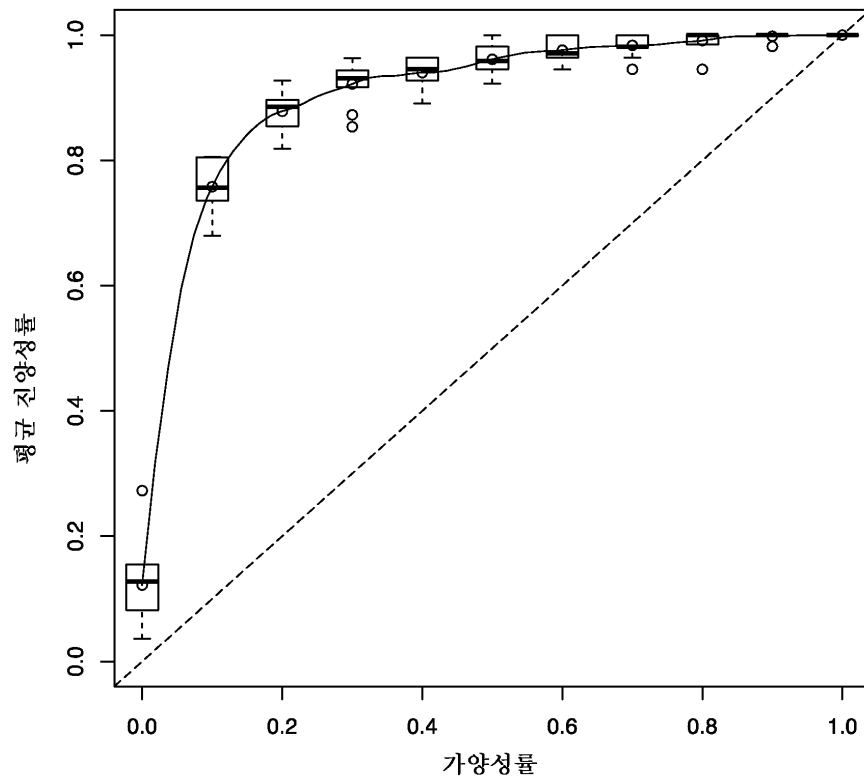
[0321] 본 개시내용의 바람직한 실시양태가 제시 및 기재되어 있으나, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것임이 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 개시내용을 벗어나지 않으면서 많은 변경, 변화 및 대체가 이제 통상의 기술자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 개시내용의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용의 실시예 이용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 개시내용의 범위를 규정하고 이들 청구범위의 범위 내의 방법 및 구조물 및 그의 등가물이 이에 의해 포함되도록 의도된다.

도면

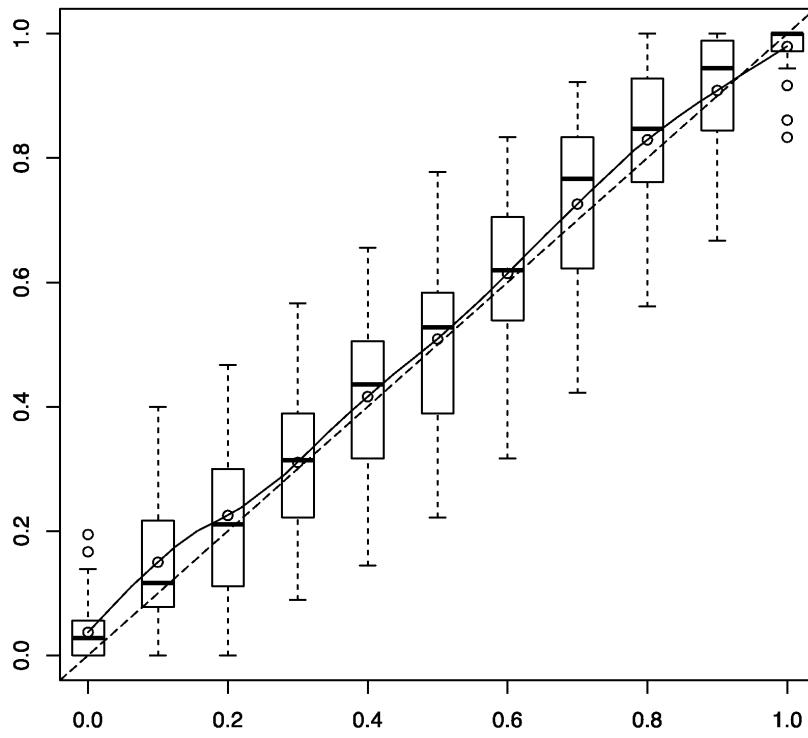
도면1a



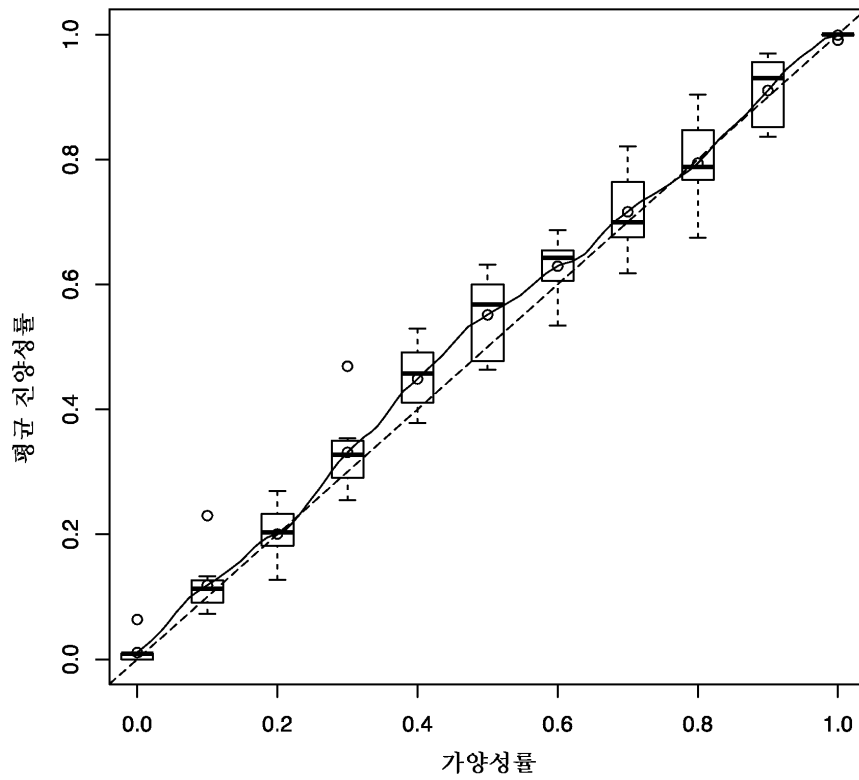
도면1b



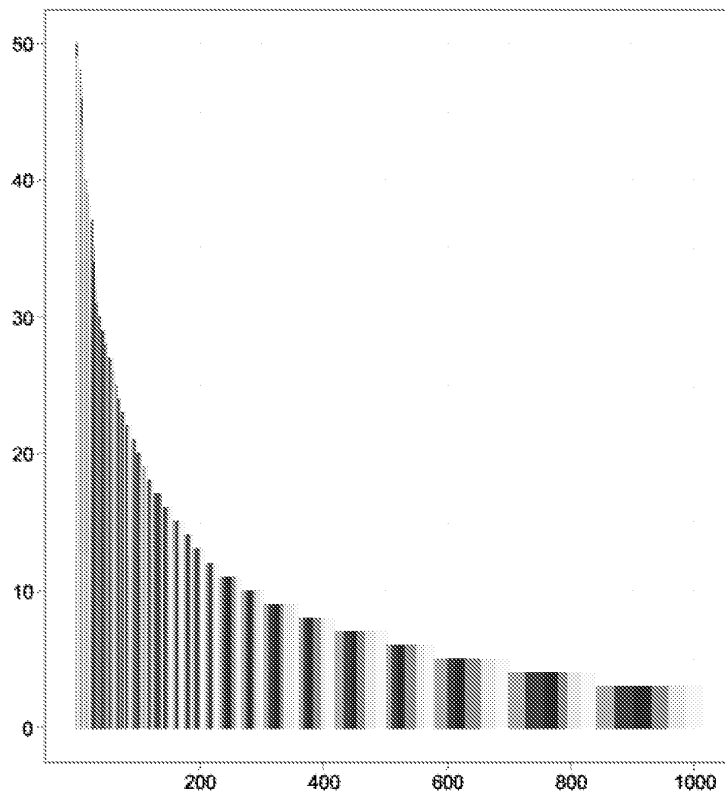
도면2a



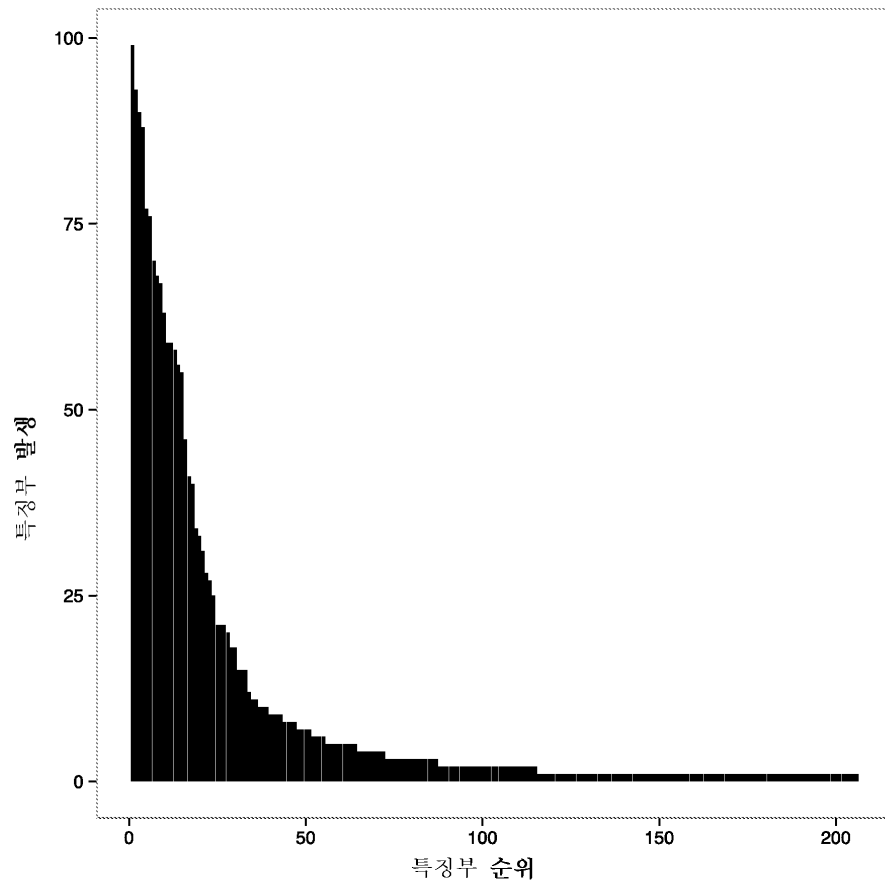
도면2b



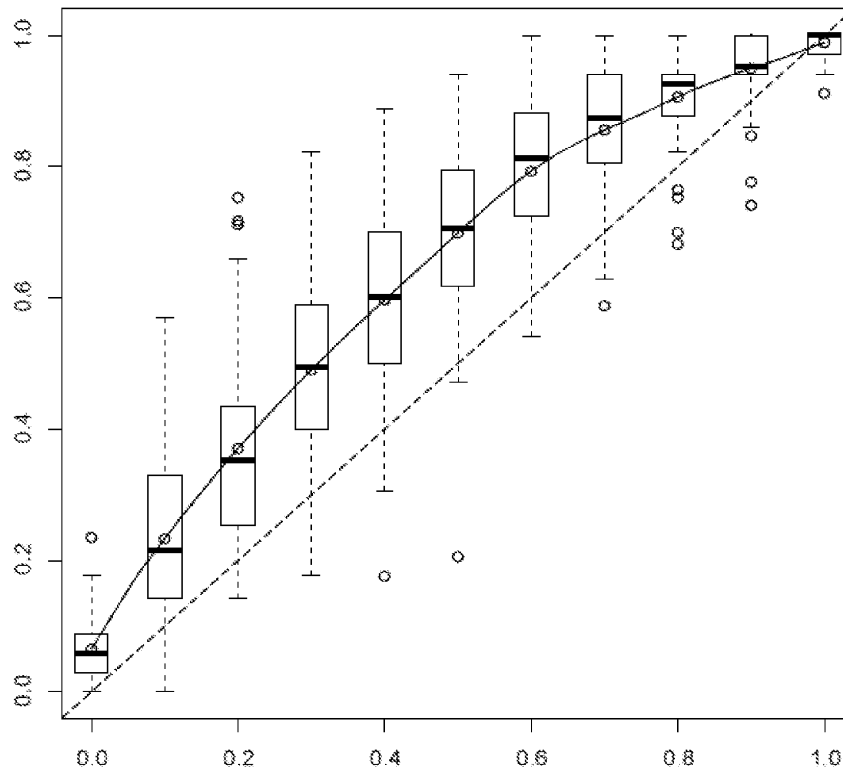
도면3



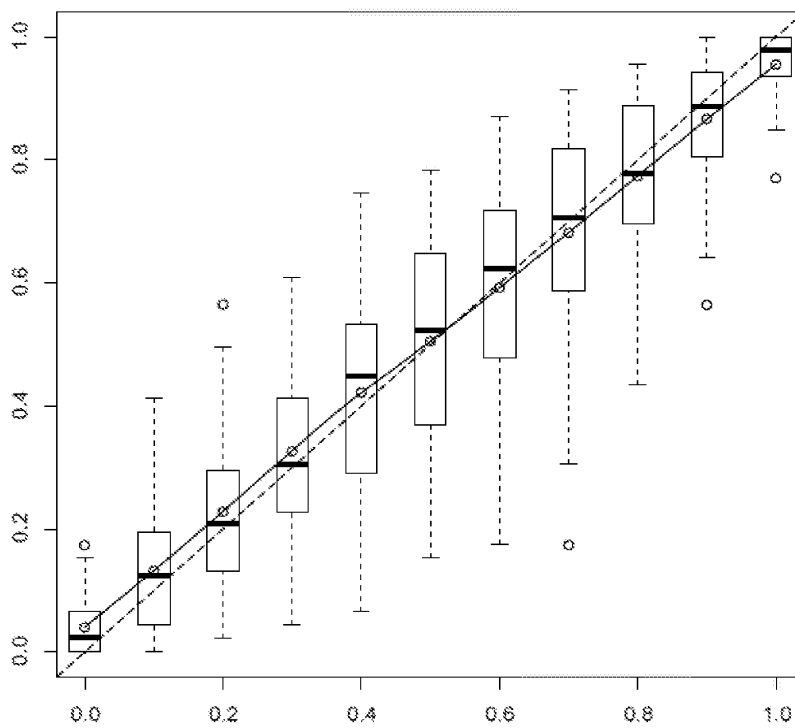
도면4



도면5



도면6



도면7a

중성 질량	분류자 빈도				
1280.859291	50	930.4880521	30	1515.251442	22
1239.135649	49	2182.996603	30	2007.080071	22
1985.956097	49	1103.146186	29	3411.472434	22
2477.254682	49	1695.40379	29	2499.220722	22
1678.43676	49	2499.004523	29	1464.287383	22
828.0340546	49	588.3466599	28	727.8597579	22
3038.549902	48	651.3352566	28	1816.822377	22
1105.247979	47	1423.689546	28	1413.512843	22
1456.618686	46	2285.002747	28	1242.715861	21
1684.943282	44	1127.785206	28	344.2206758	21
1985.464468	44	1615.702692	28	3038.141022	21
1020.530256	43	957.5184233	27	1377.334925	21
707.13519	43	1700.844794	27	2033.559716	21
2912.732248	42	1125.64933	27	2571.994949	21
440.9806659	42	1522.808276	27	1219.605149	21
1337.835994	40	2093.351988	27	1582.001996	21
1476.761392	40	3217.768912	27	1309.599756	20
1146.561252	39	3535.95808	27	3000.593189	20
1818.760439	39	1656.897164	26	1473.696014	20
1531.353896	39	1387.255205	26	2697.454242	20
819.3393507	38	1042.455695	26	1066.477284	20
1628.704305	38	3812.577464	26	1989.985366	20
2946.47777	38	960.2116197	26	1261.703826	20
494.0646707	38	1817.159874	26	2948.432217	20
2524.19249	37	2178.965074	25	711.4583118	20
1679.261452	37	1200.527528	25	2636.679097	19
308.129724	37	2786.354169	25	1032.527911	19
422.2197066	35	2477.27019	24	893.4954426	19
3022.572148	34	1740.755479	24	1703.919962	19
3054.518133	33	2658.169206	24	2131.050072	19
1954.007725	32	984.2836764	24	1432.805134	19
2514.631558	32	1598.849716	24	1173.576204	19
1803.350451	31	718.8415383	24	705.4194027	19
1527.658305	31	2750.576737	23	1805.939025	19
1741.829691	31	2033.908003	23	1858.167945	19
1179.567226	31	3038.544735	23	728.3716681	18
2345.226012	30	1793.818251	23	493.2656827	18
2135.110474	30	761.4358638	23	771.6575623	18
1285.828757	30	386.182813	23	920.3557768	18
		1527.661981	23	1187.559054	18
		477.2390672	23	919.4614047	18
		2705.810237	22	2360.178399	18

도면7b

653.8098853	18	1489.688009	15	934.4464616	12
704.2321796	18	2419.924489	15	2306.104719	12
2506.17666	17	1195.63612	15	816.3960753	12
1593.789468	17	1955.951603	15	1265.696286	12
584.8024263	17	1666.807875	15	2722.698224	12
1594.936404	17	1826.487704	15	2804.333903	12
1786.905847	17	1188.630959	15	2069.753131	12
1816.825774	17	1671.775622	15	3026.313863	12
504.2580006	17	1498.803682	14	1030.469647	12
1280.769213	17	2400.077335	14	823.4257554	12
1815.795709	17	1195.603817	14	1958.918846	12
1925.26736	17	3821.960734	14	1586.623048	12
1402.646882	17	768.4683292	14	821.4124091	12
3014.194029	17	1826.897269	14	584.3738522	12
863.4861578	17	2924.447956	14	1747.783535	12
1271.199658	17	1772.772289	14	1375.556966	12
1623.975402	17	2454.999295	14	2060.881933	12
1595.849587	17	2768.043757	14	797.9211875	12
1163.592202	16	2315.16076	14	2513.339943	12
2793.251034	16	1960.018855	14	3430.57265	12
1613.890795	16	1735.714578	14	911.6157399	12
948.0663086	16	2092.909019	14	2088.108877	11
1792.847081	16	1439.725612	13	2007.370937	11
1195.612435	16	2715.328682	13	1814.622166	11
937.5333487	16	1098.637536	13	1440.668445	11
957.4246968	16	2739.342741	13	2097.746504	11
1474.674777	16	1108.545977	13	323.1812761	11
876.4693839	16	1318.379556	13	2983.510241	11
1764.027106	16	1196.599894	13	1727.896543	11
1471.564652	16	1894.928752	13	1676.117941	11
3385.620472	16	2783.03585	13	2501.183652	11
491.5615299	16	1206.543207	13	1407.711204	11
739.3925383	16	4132.787873	13	2052.9864	11
1178.697069	16	657.6284765	13	2623.17241	11
1598.7649	15	1160.538887	13	1581.771638	11
1476.958498	15	1047.080084	13	1950.374257	11
1110.547752	15	2735.321042	13	1905.795577	11
1694.841276	15	1368.685333	13	2726.071081	11
1303.640891	15	876.4488121	13	2400.496006	11
3605.670842	15	1347.705373	13	1057.507955	11
2967.573707	15	1812.384263	13	1574.36094	11
3089.114621	15	914.38315	13	3324.537295	11
1278.524418	15	654.4064948	13	2173.984642	11
718.0305511	15	1714.823278	12	1895.857411	11

도면7c

733.3253316	11	1751.874038	10	708.3710889	9
2150.07399	11	2220.101483	10	1658.764618	9
1667.970072	11	1602.685209	10	1271.187282	9
703.3636979	11	1241.620676	10	2185.457825	9
1990.982964	11	2020.73667	10	387.0141783	9
1179.693455	11	1966.928305	9	608.0503383	9
696.6799279	11	2159.206079	9	835.4977623	9
1118.461963	11	2244.081281	9	1084.544297	9
1747.734027	11	2309.114741	9	2245.067759	9
367.9914374	11	1806.971398	9	1707.747831	9
1682.821575	11	1372.658204	9	779.5412333	9
1060.539151	11	1482.678068	9	1552.656162	9
358.5316953	11	1319.271229	9	710.3428871	9
1080.429863	10	1817.162925	9	1706.048938	9
2831.291513	10	584.3540933	9	2266.064273	9
1607.95233	10	2006.908553	9	1423.68518	9
3437.665567	10	1521.851615	9	1682.834131	9
1224.918332	10	1559.341793	9	3910.86499	8
2137.224005	10	1194.476506	9	2775.829557	8
1553.802219	10	2124.512024	9	1820.876214	8
2251.022525	10	1184.830837	9	2195.919415	8
1916.343771	10	1636.206887	9	2222.147335	8
1170.633806	10	3209.098078	9	1060.554029	8
1368.225854	10	1764.867221	9	1534.673104	8
3734.59818	10	980.2696122	9	1136.497353	8
1536.730485	10	1047.507197	9	2307.571451	8
2052.342523	10	2194.944232	9	985.4844472	8
2856.521794	10	1402.657795	9	1013.870137	8
1368.563507	10	2020.995171	9	1550.109659	8
1473.691067	10	1607.799751	9	2253.166848	8
1653.44164	10	922.4371266	9	2424.683086	8
1258.295692	10	854.4266041	9	956.4093041	8
2121.131033	10	454.0304485	9	664.3678849	8
676.3574456	10	900.4553512	9	2429.102366	8
3183.496838	10	2249.985587	9	784.8656644	8
1455.583346	10	351.0089894	9	2092.905666	8
1280.755177	10	1554.790653	9	1202.59327	8
2088.113556	10	707.4043254	9	1227.997244	8
1312.910345	10	2601.11815	9	1602.804553	8
1004.571226	10	810.4639788	9	2450.256718	8
798.4157028	10	1939.94005	9	2077.956139	8
2057.364926	10	1474.401121	9	3045.126925	8
471.0146187	10	2834.430176	9	1431.737104	8
1953.956195	10	1328.628575	9	784.4779713	8

도면7d

1064.485131	8	812.3975109	7	1587.667066	7
1000.621993	8	1225.248412	7	324.1345984	7
1950.97234	8	1828.785329	7	1079.976033	7
498.1605339	8	1319.594317	7	1122.546573	7
864.4392203	8	2116.107252	7	1137.468423	7
2278.113732	8	1728.872456	7	1728.963084	7
930.5547303	8	1863.828871	7	760.4241916	7
906.3131218	8	1585.653154	7	1080.774434	7
1424.655793	8	1280.575613	7	1514.234311	7
1265.288057	8	2075.067729	7	2282.266671	7
1254.634092	8	3587.91521	7	1316.659239	7
648.3611414	8	306.1163962	7	1387.826928	7
2200.032681	8	1522.371234	7	2104.965173	7
2244.081059	8	960.4072128	7	1559.789808	7
2919.333904	8	763.4469317	7	414.2590501	7
1205.613525	8	2272.168208	7	613.3967363	7
2198.073183	8	1779.806365	7	1638.841843	7
1080.470377	8	980.4035868	7	867.5912787	7
2221.190757	8	2945.323519	7	1280.617782	7
762.4664058	8	1187.836917	7	621.2222873	7
1205.694353	8	1219.232042	7	1825.156071	7
1548.741637	8	1325.616869	7	784.4098098	7
2158.447532	8	1102.077981	7	1581.66774	7
468.1876847	8	829.4562194	7	1111.114842	7
2692.127921	8	922.412735	7	1804.931648	7
2020.94582	8	1558.665482	7	1240.568222	7
882.3832467	8	2328.169627	7	1412.394226	7
3248.638568	8	2813.325097	7	2721.28938	7
1522.698415	8	1882.807354	7	1196.611575	6
1970.433056	8	2252.077728	7	2572.273634	6
1319.584412	8	3049.454318	7	1465.898146	6
1789.845924	8	2246.090539	7	1678.861022	6
2153.178069	7	1952.04901	7	1390.235581	6
2714.202314	7	836.3889703	7	2831.136747	6
1271.521648	7	1464.767821	7	952.4466364	6
2978.6174	7	1067.486806	7	1686.793021	6
2388.188926	7	433.6838883	7	3188.576592	6
967.7284891	7	1464.945542	7	1522.705903	6
1289.924817	7	1253.710646	7	2793.562436	6
1124.609902	7	2251.05848	7	1062.629846	6
728.4159353	7	2736.404077	7	825.082693	6
2466.628146	7	2692.121934	7	2562.285431	6
2092.905349	7	1924.761793	7	1740.774143	6
1969.841542	7	4581.040704	7	1385.674398	6

도면7e

1298.182675	6	1058.563161	6	1278.306387	5
1552.715079	6	821.4386902	6	1197.61264	5
2760.072956	6	2443.00922	6	2116.208463	5
1483.661202	6	1459.275347	6	1696.701416	5
2404.191094	6	787.348936	6	3271.403035	5
1418.718477	6	1464.966906	6	1611.797286	5
1643.681184	6	1582.336667	6	1457.697677	5
511.0573767	6	1728.815336	6	598.3006898	5
1193.552359	6	597.3618075	6	1553.75725	5
802.4651672	6	409.0531778	6	1633.066531	5
1517.086169	6	558.0135703	6	3089.304879	5
2232.058561	6	1150.547456	6	1806.941122	5
882.8805922	6	649.813554	6	2166.948172	5
476.1447173	6	423.302692	6	2349.030802	5
1939.017361	6	508.0470685	6	1225.652059	5
1706.219211	6	1855.911299	6	2029.882351	5
1735.713361	6	1673.443167	6	1073.47078	5
1683.421891	6	1947.848898	5	2454.113875	5
821.4135719	6	1337.941266	5	2715.224983	5
1741.291892	6	3016.536555	5	1385.255327	5
1956.909617	6	2015.840267	5	1904.403068	5
1078.632339	6	2199.059313	5	812.4009802	5
2768.039218	6	2228.095052	5	1865.902954	5
1705.951729	6	498.2814125	5	1943.817228	5
953.9306905	6	2750.165495	5	1115.491588	5
408.2068081	6	1924.774485	5	586.3788332	5
1105.581567	6	482.2054014	5	1038.433681	5
2172.053747	6	1585.652818	5	1778.690006	5
348.1806168	6	2506.136724	5	2238.993623	5
2240.145035	6	1116.025473	5	898.4217621	5
1489.689479	6	1134.539807	5	562.369265	5
1571.526159	6	1392.64386	5	1458.941578	5
1482.820666	6	2059.093981	5	2136.035951	5
1636.776318	6	2479.148233	5	942.4591629	5
914.4373764	6	1157.61132	5	1806.943641	5
1271.52331	6	810.4701928	5	1458.526209	5
2150.080808	6	1043.283245	5	1984.216015	5
403.03199	6	2336.074025	5	849.4740621	5
1325.536346	6	895.4441149	5	1008.345191	5
1294.635295	6	1600.720266	5	1952.400077	5
550.2630003	6	3150.616201	5	3109.351257	5
1729.704265	6	475.2329518	5	1953.957878	5
1509.718758	6	2612.409811	5	2262.078784	5
1753.811503	6	3770.564522	5	1365.648371	5

도면7f

336.1055586	5	722.4820901	5	382.1510044	4
1432.841048	5	1534.803775	5	1772.920568	4
1606.115429	5	2337.263856	5	1392.696324	4
706.3862112	5	895.5367915	5	2088.220479	4
2309.0673	5	1463.616556	4	1577.924237	4
588.347913	5	1392.682122	4	1522.035985	4
1888.258293	5	1140.56337	4	1156.513561	4
597.257281	5	1018.864142	4	617.350504	4
1371.623975	5	1290.263212	4	871.6471187	4
2059.866272	5	1869.92372	4	2158.63072	4
399.198574	5	1369.705109	4	2682.206655	4
1636.799974	5	1112.556136	4	2136.049487	4
1382.60319	5	707.4027247	4	427.3021592	4
2082.281689	5	3378.70373	4	3748.584278	4
1520.973646	5	979.1456566	4	984.2830268	4
837.4292788	5	802.8575909	4	1008.438389	4
1460.632733	5	2360.188004	4	944.5485886	4
1509.038743	5	3605.664088	4	1600.750062	4
2150.169986	5	3990.761139	4	1619.788604	4
2207.051728	5	1097.154075	4	2085.873535	4
1079.582353	5	1078.636943	4	3428.463039	4
882.4158446	5	1328.64222	4	1097.264849	4
1284.629852	5	1930.821661	4	2070.882507	4
1068.474677	5	1598.852704	4	462.3209129	4
1068.619217	5	1290.714688	4	2669.051931	4
1286.072442	5	1679.834832	4	1782.801802	4
3827.631272	5	1737.781929	4	1362.647391	4
1482.628713	5	1205.200738	4	733.4204086	4
1038.569473	5	1622.700913	4	1482.633228	4
976.5514941	5	1605.393545	4	1583.736038	4
1508.770682	5	1504.815825	4	1834.914942	4
1603.991597	5	1797.930087	4	1155.595396	4
2477.243186	5	1428.666497	4	2229.936248	4
3113.513773	5	1001.536294	4	2654.168525	4
1908.843836	5	1411.882737	4	1731.866029	4
1273.572888	5	442.2172439	4	1643.854285	4
509.1697042	5	1259.391298	4	2306.151953	4
1179.697725	5	2195.92968	4	2402.172348	4
1260.60432	5	2143.998639	4	1821.804237	4
875.9540154	5	1298.552723	4	1340.984543	4
785.4663035	5	590.247069	4	1659.800026	4
955.6035675	5	739.3886054	4	1488.775812	4
3313.679157	5	2919.479234	4	1877.821619	4
1747.447671	5	1360.618282	4	1974.012972	4

도면7g

3139.383071	4	1593.705163	4	1204.571185	3
1474.675473	4	1142.787629	4	1671.732926	3
2992.481318	4	1953.999973	4	1558.771543	3
2349.079109	4	829.3705634	4	530.2769133	3
1712.75831	4	1176.623083	4	744.8456525	3
2158.024334	4	1714.41394	4	486.0057662	3
2971.391247	4	890.541987	4	1684.760451	3
1176.314031	4	1471.65187	4	2942.543754	3
1467.805878	4	317.0417319	4	1593.248626	3
2005.98819	4	312.1538262	4	2067.054012	3
1824.869186	4	626.334424	4	694.2740564	3
1280.57281	4	1509.954373	4	1443.393733	3
1349.652837	4	2549.38392	4	1618.670229	3
877.4726661	4	1918.414611	4	1233.853606	3
1266.630526	4	2418.574258	3	4058.214976	3
1790.850342	4	1677.713603	3	1774.01086	3
1125.918913	4	1887.94821	3	3361.718475	3
2350.078136	4	1137.59999	3	1482.699397	3
3248.517395	4	1940.057024	3	2274.236403	3
1308.613261	4	1054.547419	3	1928.937403	3
1802.873863	4	1655.678295	3	1156.541147	3
2488.212136	4	602.3338682	3	2315.01287	3
1508.373659	4	871.5136371	3	1177.497576	3
1420.701755	4	1044.003374	3	888.4498869	3
1946.763111	4	875.9571532	3	617.0585567	3
1766.762478	4	1570.667173	3	440.1539494	3
1495.275821	4	1261.705234	3	444.2398136	3
1271.690267	4	1617.814914	3	1165.544695	3
2099.129825	4	2181.191677	3	2160.06669	3
1492.717533	4	2951.531648	3	3363.480648	3
2254.912852	4	3183.504962	3	1872.940111	3
370.1858478	4	1098.492108	3	795.8580008	3
2033.914169	4	1369.743122	3	1516.637208	3
2072.467285	4	2729.296945	3	1188.175448	3
563.257074	4	1796.832914	3	1629.763759	3
1400.670896	4	3470.721763	3	1846.910751	3
1217.557764	4	1097.680902	3	2163.17881	3
723.3466866	4	1179.610068	3	903.5465302	3
1703.76068	4	2556.19933	3	1954.437292	3
3494.4887	4	2126.025425	3	1273.633235	3
1418.667349	4	1044.136622	3	3381.416499	3
1542.811358	4	1745.844374	3	3718.737385	3
3194.260872	4	1096.5528	3	2082.931277	3
1564.768646	4	2675.156445	3	1257.867522	3

도면7a

1378.587172	3	1040.671037	3	542.7340532	3
2311.545148	3	1683.220528	3	2407.945379	3
3069.411004	3	2523.347622	3	1696.647798	3
805.8934017	3	2329.878791	3	762.463039	3
2185.480584	3	2251.937416	3	1509.27719	3
1233.603324	3	567.9934426	3	425.9930884	3
2598.01642	3	2957.378373	3	1335.060653	3
717.8581098	3	2707.256826	3	1316.668112	3
1358.677603	3	568.6011113	3	2988.524358	3
1531.791439	3	2827.232752	3	1091.578089	3
1789.228382	3	1729.48511	3	966.6273457	3
1003.531248	3	2675.817991	3	1644.426577	3
2667.206219	3	1331.356918	3	1657.488012	3
4848.363443	3	2948.441045	3	1409.213525	3
2259.228315	3	1412.539611	3	1542.680219	3
600.2783787	3	3270.50955	3	2036.938778	3
1382.654292	3	1200.508199	3	1177.470252	3
2598.190466	3	1676.912138	3	554.3445036	3
2706.176516	3	535.3415708	3	1813.300887	3
1123.602954	3	2856.526452	3	1311.90907	3
906.3368054	3	1402.68831	3	1078.57678	3
2092.811796	3	1083.529348	3	1713.38049	3
406.0304723	3	1232.624375	3	2971.424773	3
2460.021453	3	849.4682922	3	2464.535358	3
3177.44115	3	1090.216953	3	1768.799889	3
1157.681776	3	1098.175282	3	932.4388026	3
2813.341777	3	1955.945428	3	855.511109	3
904.4490305	3	1732.825795	3	1709.033507	3
3350.513506	3	2599.727559	3	665.427559	3
3570.607889	3	773.4321059	3		
990.3076074	3	1262.903496	3		
1374.24927	3	1720.76919	3		
403.2062371	3	1665.424322	3		
493.7622045	3	1528.655314	3		
2369.060931	3	2272.53957	3		

도면8a

빈도 순위	평균 중성 질량	중성 질량 표준 편차
1	2514.631	0.01
2	1628.705	0.033
3	1200.5275	0.0095
4	1985.956	0.0093
5	1741.8297	0.0049
6	1239.135	0.028
7	1368.683	0.012
8	1020.5302	0.0053
9	2831.291	0.015
10	1558.665	0.012
11	1146.5611	0.0076
12	1531.3539	0.0073
13	3313.679	0.023
14	1594.9364	0.0078
15	2477.254	0.065
16	2706.173	0.055
17	2786.354	0.022
18	3535.957	0.026
19	2285.002	0.023
20	2501.176	0.013
21	2060.881	0.016
22	1679.2614	0.0089
23	1439.725	0.012
24	1509.7188	0.0093
25	2813.325	0.013

26	2606.289	0.02
27	788.3559	0.0053
28	1527.661	0.016
29	1527.658	0.013
30	2282.266	0.013
31	1280.6178	0.0087
32	1124.6099	0.0048
33	3821.96	0.017
34	2499.0045	0.0093
35	1598.8497	0.0098
36	2131.05	0.014
37	2033.908	0.03
38	1607.799	0.021
39	2534.132	0.042
40	1205.6948	0.0066
41	1833.376	0.012
42	2983.51	0.015
43	2146.859	0.01
44	2149.04	0.013
45	3014.194	0.03
46	2521.183	0.01
47	2178.9649	0.0099
48	4064.252	0.055
49	1686.793	0.0098
50	1280.7548	0.0071
51	2443.009	0.044
52	2211.06	0.03
53	1195.6124	0.0085

도면8b

54	711.4583	0.0046
55	2272.168	0.01
56	1372.6582	0.0076
57	1500.717	0.014
58	2072.467	0.017
59	2059.094	0.048
60	1233.6033	0.005
61	1713.839	0.011
62	1219.6051	0.0064
63	2400.077	0.01
64	1595.849	0.017
65	1924.761	0.032
66	1392.682	0.01
67	1611.822	0.018
68	1402.6469	0.0061
69	2006.7983	0.009
70	1731.866	0.0096
71	1407.711	0.012
72	1985.464	0.01
73	1569.7434	0.0082
74	2159.205	0.019
75	2988.524	0.012
76	1989.985	0.015
77	2092.9057	0.007
78	1474.6748	0.0059
79	2193.11	0.01
80	2137.223	0.015
81	3748.584	0.01
82	1552.714	0.011
83	2116.107	0.01

84	3038.549	0.011
85	2359.135	0.032
86	1935.866	0.012
87	4132.788	0.013
88	1294.6353	0.0089
89	3055.456	0.022
90	2323.092	0.011
91	2156.087	0.022
92	1482.6287	0.0096
93	2841.328	0.013
94	947.4632	0.0047
95	2179.975	0.012
96	2088.108	0.014
97	2339.142	0.013
98	1365.648	0.012
99	1408.616	0.023
100	2245.067	0.012
101	2302.07	0.025
102	3183.496	0.02
103	2088.113	0.016
104	1956.909	0.035
105	1593.789	0.02
106	2318.131	0.023
107	1666.808	0.01
108	2721.292	0.026
109	2057.364	0.012
110	2546.197	0.02
111	3437.665	0.048
112	1684.943	0.016
113	1644.807	0.034

도면8c

114	3430.572	0.026
115	1598.7648	0.009
116	2624.749	0.016
117	1043.6006	0.0094
118	2735.32	0.02
119	2157.039	0.021
120	3126.56	0.025
121	1123.603	0.0045
122	2975.432	0.016
123	2164.0213	0.0072
124	1902.875	0.011
125	1411.6631	0.007
126	1428.6665	0.0088
127	1194.4768	0.0095
128	1483.661	0.016
129	972.504	0.014
130	802.465	0.01
131	1413.5127	0.0085
132	3139.383	0.015
133	1964.85	0.01
134	3035.284	0.017
135	2513.339	0.011
136	1686.816	0.0065
137	957.4247	0.006
138	2246.0905	0.0096
139	3115.433	0.016
140	1534.5889	0.0064
141	2971.426	0.045
142	1067.486	0.017
143	2938.371	0.015

144	1173.576	0.022
145	1526.7146	0.0099
146	2479.148	0.023
147	2844.508	0.016
148	1559.7897	0.0062
149	1432.8051	0.0087
150	1805.9391	0.0056
151	1875.0415	0.0084
152	1488.7758	0.0073
153	1179.693	0.01
154	1833.8703	0.0097
155	1110.5477	0.008
156	1794.4397	0.0079
157	2079.043	0.013
158	876.4686	0.0067
159	1844.8443	0.009
160	2563.5673	0.0081
161	3113.513	0.015
162	1410.769	0.011
163	2585.187	0.017
164	1290.7147	0.0085
165	2245.0142	0.0094
166	1778.801	0.018
167	2992.481	0.061
168	1553.755	0.014
169	1178.698	0.014
170	1554.79	0.012
171	2417.611	0.035
172	2027.916	0.011
173	1253.7095	0.0075

도면8d

174	1587.6671	0.007
175	2198.13	0.013
176	1140.5988	0.0071
177	2849.298	0.019
178	1242.6024	0.0073
179	3217.768	0.019
180	1392.643	0.015
181	1489.688	0.01
182	1464.767	0.036
183	4990.334	0.018
184	2549.203	0.01
185	1108.5459	0.0047
186	1575.7613	0.0064
187	1105.581	0.013
188	2651.119	0.017
189	1832.027	0.013
190	3031.42	0.014

191	1947.848	0.023
192	1482.633	0.011
193	1496.745	0.01
194	1436.1266	0.0093
195	3439.628	0.015
196	1612.2466	0.006
197	1727.8966	0.0062
198	2315.157	0.016
199	1728.815	0.012
200	1628.847	0.011
201	3605.67	0.013
202	1187.6058	0.0067
203	3004.502	0.025
204	2001.5719	0.0091
205	3072.301	0.011
206	1384.6283	0.0075

도면9a

유전자 명칭	단백질
IFT74	편모내 수송 단백질 74 상동체
YWHAZ	14-3-3 단백질 제타/델타
RPSA	40S 리보솜 단백질 SA
HSPD1	60 kDa 열 쇼크 단백질, 미토콘드리아
ACTB	액틴, 세포질 1
ACTG2	액틴, 감마-장 평활근
C3a-desArg	아실화 자극 단백질
APC	선종성 결장 폴립증 단백질
AHCY	아데노실호모시스테인아제
SLC25A5	ADP/ATP 트랜스카제 2
ALDH1B1	알데히드 테히드로게나제 X, 미토콘드리아
AKR1B1	알도스 리덕타제
ORM1	알파-1-산 당단백질 1
SERPINA1	알파-1-안티트립신
AMY2B	알파-아밀라제 2B
ENO1	알파-에놀라제
FUCA1	알파-L-푸코시다제
SERPINA1	알파-1-안티트립신
AGT	안지오텐시노겐
ANXA1	아넥신 A1
ANXA3	아넥신 A3
ANXA4	아넥신 A4
ANXA5	아넥신 A5
APOA1	아포지단백질 A-I
APOC1	아포지단백질 C1
DARS	아스파르트릴-tRNA 신테타제, 세포질
ATP5B	ATP 신타제 서브유닛 베타, 미토콘드리아
BCNP1	B-세포 신규 단백질 1
BANK1	안키린 반복부를 갖는 B-세포 스캐폴드 단백질
CTTNB1	베타 카테닌
APOH	베타-2-당단백질 1
BSP	골 시알로단백질
CRP	C 반응성 단백질
CA195	C-C 케모카인 수용체 유형 5
CLEC4D	C-유형 렉틴 도메인 패밀리 4, 구성원 D
CNN1	칼포닌-1
CALR	칼레티쿨린
CA 19-9	탄수화물 항원 19-9
CA1	탄산 안하이드라제 1

도면9b

CA2	탄산 안하이드라제 2
CEA	암배아성 항원
CTSD	카텝신 D
CTSS	카텝신 S
CTSZ	카텝신 Z
MS4A1	CD20
CD63	CD63 항원 (흑색종 1 항원)
CHI3L1	키티나제 3-유사 1 (연골 당단백질-39)
CGB	융모성 고나도트로핀, 베타
CLU	클러스테린
CRMP2	콜렙신 반응 매개자 단백질-2
CCSA-2	결장암 특이적 항원 2
CCSA-3	결장암 특이적 항원 3
CCSA-4	결장암 특이적 항원 4
MIC 1	결장암-연관 단백질 Mic1
CSF1	콜로니 자극 인자 1 (대식세포)
C3A	보체 성분 c3a
C9	보체 성분 9
C3	보체 성분 C3
CORO1C	코로닌-1C
CKB	크레아틴 키나제 B-유형
CDA	시티딘 데아미나제
CYFRA 21-1	시토헤라틴 19 단편
DYNC1H1	세포질 디네인 1 중쇄 1
ECH1	델타(3,5)-델타(2,4)-디에노일-CoA 이소머라제, 미토콘드리아
DES	데스민
CRMP-2	디히드로피리미디나제-관련 단백질 2
EEF2	신장 인자 2
HSP90B1	엔도플라스민
EIF4A3	진핵 개시 인자 4A-III
EZR	에즈린
FERR	페리틴
FTL	페리틴 경쇄
FGB	피브리노겐 베타 쇄 [피브리노겐 B로 절단됨]
FGG A	피브리노겐 감마 쇄
Seprase	섬유모세포 활성화 단백질 알파
FLNA	필라민-A
FHL1	4 $\frac{1}{2}$ LIM 도메인 단백질 1
MGC20553	FRMD3
ALDOA	프룩토스-비스포스페이트 알돌라제 A
GABRA1	감마-아미노부티르산 (GABA) A 수용체, 알파 1

도면9c

GSN	겔솔린
GSTP1	글루타티온 S-트랜스퍼라제 P
GAPDH	글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제
GARS	글리실-tRNA 신테타제
GDF15	성장 분화 인자 15
HP	합토글로빈 [합토글로빈 알파 쇠; 합토글로빈 베타 쇠로 절단됨]
HSP60	열 쇼크 단백질 60 kDa
TRAP1	열 쇼크 단백질 75 kDa, 미토콘드리아
HSPB1	열 쇼크 단백질 베타-1
HGF	간세포 성장 인자
HNRNPA1	이중 핵 리보핵단백질 A1
HNRNPF	이중 핵 리보핵단백질 F
SYNCRIP	이중 핵 리보핵단백질 Q
HNRNPA2B1	이중 핵 리보핵단백질 A2/B1
HMGB1	고 이동성 군 단백질 B1
HLA_A	HLA 클래스 1 조직적합성 항원, A 68 알파 쇠
HSP90AB1	HSP90AB1 단백질
HNP 1	인간 호중구 데펜신 1
HNP 3	인간 호중구 데펜신 3
HABP2	히알루로난-결합 단백질 2
PPA1	무기 피로포스파타제
IGF-1	인슐린-유사 성장 인자 1
IL2RB	인터류킨 2 수용체, 베타
IL-8	인터류킨 8
IL-9	인터류킨 9
CYFRA 21-1	케라틴, 유형 I 세포골격 19
KRT8	케라틴, 유형 II 세포골격 8
LMNB1	라민 B1
LAMA2	라미닌, 알파 2
LGALS3	렉틴, 갈락토시드-결합, 가용성, 3
SERPINB1	백혈구 엘라스타제 억제제
M-CSF	대식세포 콜로니-자극 인자 1
MIF	대식세포 이동 억제 인자
CAPG	대식세포-캐핑 단백질
MMP7	매트릭스 메탈로프로테이나제-7
MMP9	매트릭스 메탈로프로테이나제-9
TIMP 1	메탈로프로테이나제 억제제 1
MAPRE1	미세관-연관 단백질 RP/EB 패밀리의 구성원 1
MCM4	소염색체 유지 복합체 성분 4
MYL6	미오신 경쇄 폴리펩티드 6

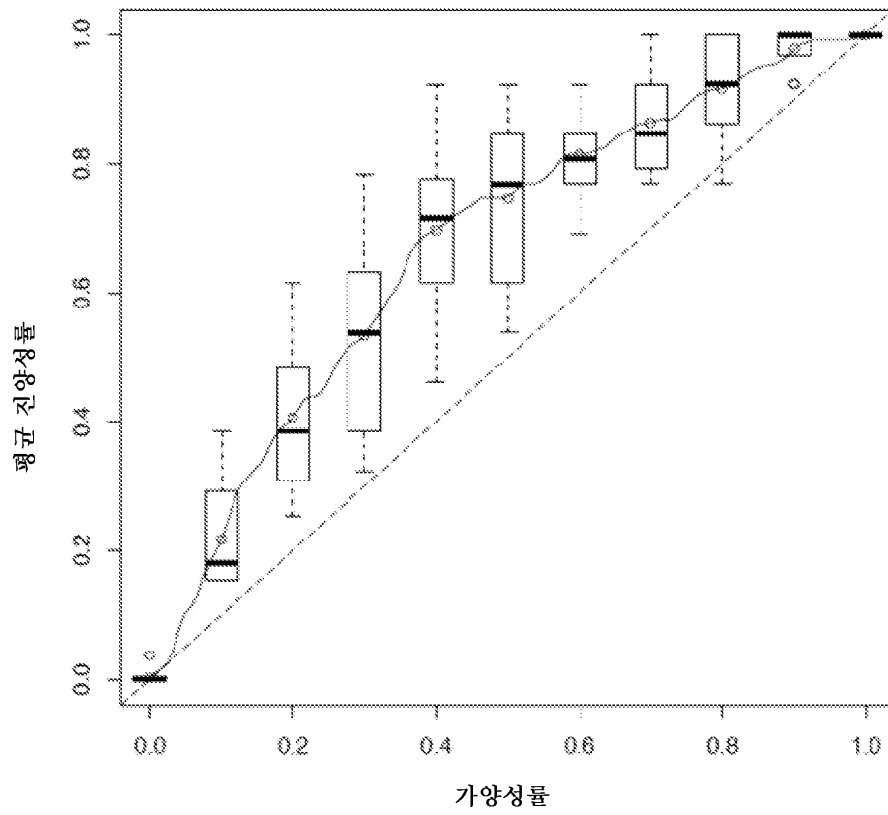
도면9d

MYL9	미오신 조절 경쇄 폴리펩티드 9
NNMT	니코틴아미드 N-메틸트랜스퍼라제
NME1	뉴클레오타이드 디포스페이트 키나제 A
OPN	오스테오폰틴
TATI	췌장 분비 트립신 억제제
PRDX1	페록시레독신-1
PTEN	포스파타제 및 텐신 상동체
PEBP1	포스파티딜에탄올아민-결합 단백질 1
PITPNA	포스파티딜이노시톨 전달 단백질 알파 이소형
PCK2	포스포에놀피루베이트 카복시키나제 [GTP], 미토콘드리아
PLAU	플라스미노겐 활성화제, 우로키나제
Prolactin	프로락틴
PRRG4	프롤린 풍부 Gla 4
PSME3	프로테아솜 활성화제 복합체 서브유닛 3
PDIA3	단백질 디스ulfide-이소머라제 A3
PDIA6	단백질 디스ulfide-이소머라제 A6
PKD	단백질 키나제 D
PTK2B	단백질 티로신 키나제 2 베타
SRC	원종양유전자 티로신-단백질 키나제 Src
DKFZp686M08189	추정 비특정화 단백질 DKFZp686M08189
PDXK	피리독살 키나제
PKM2	피루베이트 키나제 동종효소 M1/M2
M2-PK	피루베이트 키나제 동종효소 M1/M2
RhoA	Ras 상동체 패밀리 구성원 A
RhoB	Ras 상동체 패밀리 구성원 B
RhoC	Ras 상동체 패밀리 구성원 C
REG4	재생 섬-유래 단백질 4
ALDH1A1	망막 데히드로게나제 1
RHGDIA	Rho GDP-연관 억제제 1
RRBP1	리보솜-결합 단백질 1
S100A11	S100 A11 칼슘 결합 단백질
S100A12	S100 A12 칼슘 결합 단백질
S100A8	S100 A8 칼슘 결합 단백질
S100A9	S100 A9 칼슘 결합 단백질
SCGN	세크레타고긴
SELPLG	셀렉틴 P 리간드
SELENBP1	셀레늄-결합 단백질 1
SEPT9	세프틴 9
SERPINA3	세린 프로테아제 억제제, 클레이드 A, 구성원 3
LKB1/STK11	세린/트레오닌 키나제 11
TF	세로트랜스페린/트랜스페린

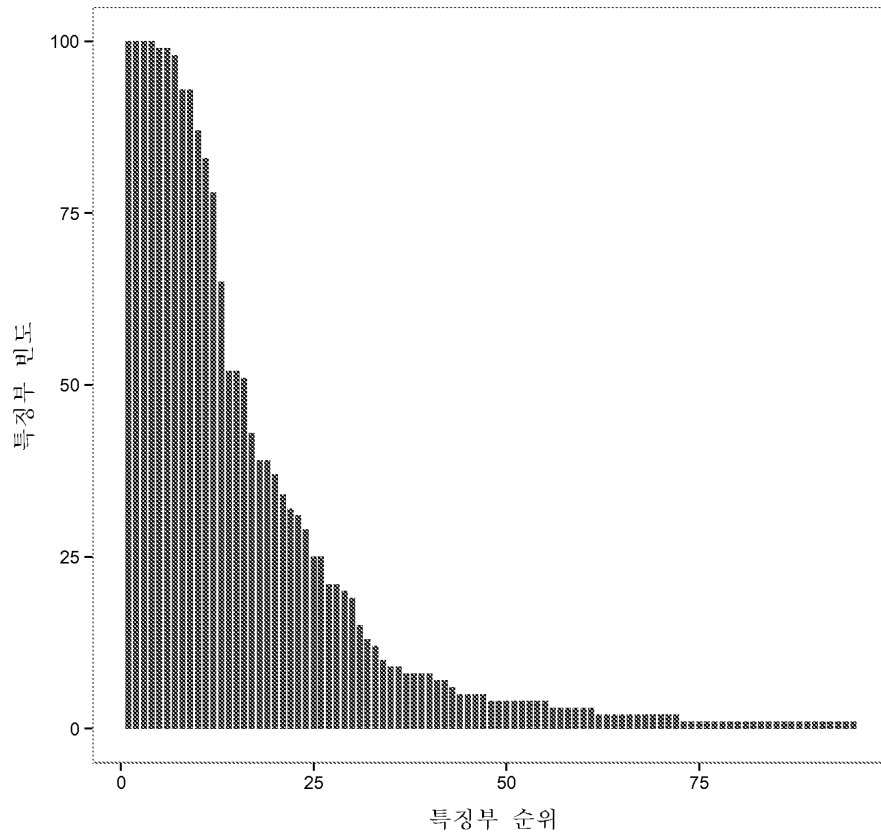
도면9e

SERPINB6	세르핀 B6
ALB	혈청 알부민
SAA	혈청 아밀로이드 A
SAA2	혈청 아밀로이드 A2
sCD26	혈청-가용성 CD26/디펩티딜 펩티다제 IV
SCF	Skp, 쿨린, F-박스 함유 복합체 (다중-단백질 복합체)
CD24	소세포 폐 암종 클러스터 4 항원
SF3B3	스플라이싱 인자 3B 서브유닛 3
Spondin-2	스폰딘-2
HSPA9	스트레스-70 단백질, 미토콘드리아
SDHA	숙시네이트 데히드로게나제 [유비퀴논] 플라보단백질 서브유닛, 미토콘드리아
TAL1	T-세포 급성 림프구성 백혈병 단백질 1
TST	티오술피이트 술폰트랜스퍼라제
THBS1	트롬보스폰딘-1
TKT	트랜스케톨라제
TPT1	번역-제어 종양 단백질
TPM2	트로포미오신 베타 쇠
TUBB1	튜불린 베타-1 쇠
Trail-R2	종양 괴사 인자 수용체 서브패밀리, 구성원 10b
DcR3	종양 괴사 인자 수용체 서브패밀리, 구성원 6b, 디코이
TNFAIP6	종양 괴사 인자, 알파-유도 단백질 6
TP53	종양 단백질 53
UGDH	UDP-글루코스 6-데히드로게나제
UGP2	UTP-글루코스-1-포스페이트 우리딜킬트랜스퍼라제
KRAS	v-Ki-ras2 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체
VNN1	바닌 1
VEGF	혈관 내피 성장 인자
VIL1	빌린-1
VIM	비멘틴
RAC	

도면10



도면11



도면12a

전이 이온	UNIPRO 단백질 ID	빈도 순위
IAELLSPGSVDPLTR_b5	SPB6_HUMAN	1
KPAEDEWKG_y8	FRIL_HUMAN	2
VEYLDDR_y6	P53_HUMAN	3
WVAVVPSGQEQR_y7	1A68_HUMAN	4
DATNVGDEGGFAPNILENK_b5	ENOA_HUMAN	5
KPAEDEWKG_y3	FRIL_HUMAN	6
AVELAANTK_y5	TKT_HUMAN	7
FLSDASVTAGGFQIK_y6	TSG6_HUMAN	8
SLEAQADK_y6	TPM2_HUMAN	9
IYKSDGIK_b2	ADT2_HUMAN	10
QVIGTGSFFPK_y8	FHL1_HUMAN	11
YLAVVHAVFALKAR_y8	CCR5_HUMAN	12
INGIPQQHTQVLFIK_b3	CEAM5_HUMAN	13
HSLVSFVVR_y7	SPON2_HUMAN	14
WVAVVPSGQEQR_b3	1A68_HUMAN	15
EWEFQK_b3	RBX1_HUMAN	16
VGIVAWHPTAR_y6	COR1C_HUMAN	17
FADLSEAANR_b3	VIME_HUMAN	18
ITSEAEDLVANFFPK_y7	PSME3_HUMAN	19
FEIELPAAPK_y8	MIC1_HUMAN	20
LFENIGK_y5	STK11_HUMAN	21
DPLNPIKQDVK_y7	IPYR_HUMAN	22
EPLGPALAHCLR_y8	SBP1_HUMAN	23
LYTLVLTPDAPSR_y8	PEBP1_HUMAN	24
QPGITFIAAK_y5	CATD_HUMAN	25
TEGDGVYTLNNEK_b3	HPT_HUMAN	26
VLTEIIASR_y6	ANXA5_HUMAN	27

도면12b

ALQASALK_y3	ALDOA_HUMAN	28
NSHIAIAFDDTK_b3	LAMA2_HUMAN	29
VGDYGSLSGR_y6	CATZ_HUMAN	30
GYSFTTTAER_b3	ACTB_HUMAN	31
GKITDLIK_y3	AACT_HUMAN	32
EIFVDEDK_y4	TMG4_HUMAN	33
DGAGDVAFVK_y8	TRFE_HUMAN	34
VLSIQSHVIR_y7	PDXK_HUMAN	35
LRISPDR_b3	MIF_HUMAN	36
ISRAALPEGLPEASR_b6	GDF15_HUMAN	37
EHSSLAFWK_y7	APOH_HUMAN	38
SERPVLVR_b3	APC_HUMAN	39
KIEEQLTLEK_y8	ILEU_HUMAN	40
LIQQTFR_y6	FAK1_HUMAN	41
QAVTNPNNTFYATK_b3	GRP75_HUMAN	42
TVDAAASR_y6	VEGFA_HUMAN	43
DFDFVPPVVR_y5	CO3_HUMAN	44
GYSIFSYATK_y8	CRP_HUMAN	45
GADVWVK_b3	S10A8_HUMAN	46
TGIIDYGIR_y6	TSG6_HUMAN	47
NALLSLAK_y5	ANXA1_HUMAN	48
ADEGISFR_y3	PRDX1_HUMAN	49
AFVFDK_y3	HGF_HUMAN	50
EGNPEEDLTADK_y9	CAPG_HUMAN	51
LRDLLTR_b3	ECH1_HUMAN	52
YFLHQSHEER_y7	FRIH_HUMAN	53
FTAFYASR_y3	CUL1_HUMAN	54
LSKNEILR_y5	TAL1_HUMAN	55
AVSEGYK_y5	CDD_HUMAN	56
QVTNAVLK_y6	CUL1_HUMAN	57

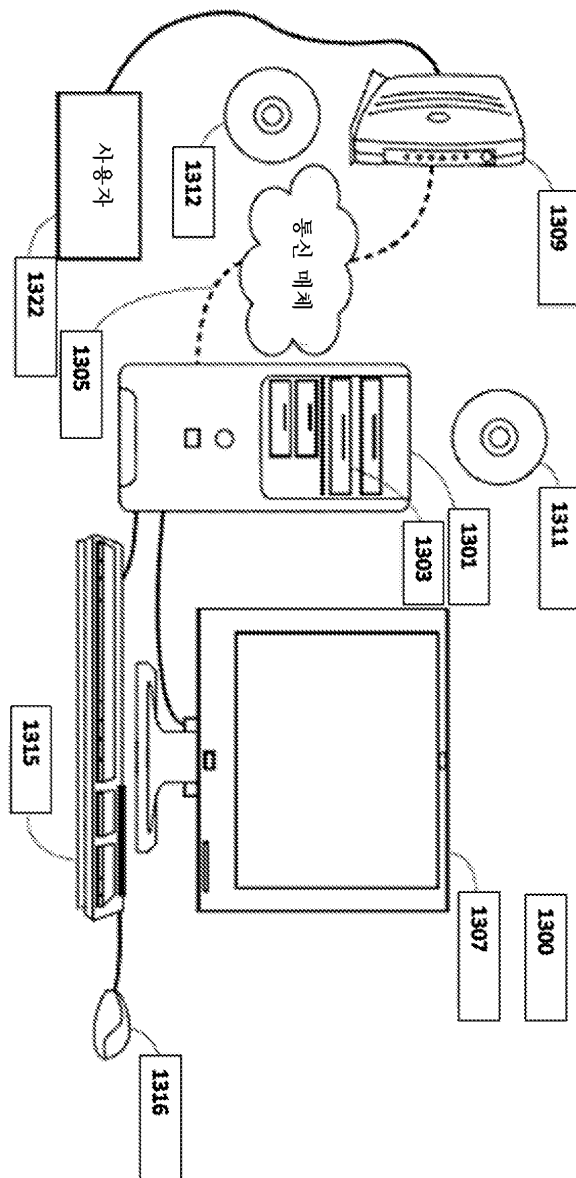
도면12c

LGANSLDLVVFGR_y8	DHSA_HUMAN	58
LAADVGKAGAER_y5	ADT2_HUMAN	59
NVDGVNYASITR_y9	CATZ_HUMAN	60
LLNLLADLVER_y6	AL1B1_HUMAN	61
GHFDTLISK_y5	S10AC_HUMAN	62
SPPGQVTEAVK_y8	ALDR_HUMAN	63
DLILNPR_y4	SF3B3_HUMAN	64
LGVYEVEDQITAVR_y10	SEPR_HUMAN	65
KAFVFPK_y5	CRP_HUMAN	66
FGSYAYTR_y3	GBRA1_HUMAN	67
QIDNPDYK_y4	CALR_HUMAN	68
TLIGHVPDQR_y5	PCKGM_HUMAN	69
PSISSNNSNPK_y6	CEAM3_HUMAN	70
DPGVLDR_y5	S10AB_HUMAN	71
LGANSLDLVVFGR_y5	DHSA_HUMAN	72
LFQVQGTGANNTK_b3	VILI_HUMAN	73
TLAILAAILLVALQAQAEPLQAR_y8	DEF1_HUMAN	74
EAFQLFDR_b4	MYL6_HUMAN	75
LEGLTDEINFLR_y7	K2C8_HUMAN	76
PEYDEAGPSIVHR_y9	ACTH_HUMAN	77
ALQASALK_y6	ALDOA_HUMAN	78
YHTINGHNAEVR_b3	ROA2_HUMAN	79
SFEDIHHYR_y6	RASK_HUMAN	80
FEIELPAAPK_y6	MIC1_HUMAN	81
ISELTTEVVK_y6	IFT74_HUMAN	82
FGSYAYTR_y5	GBRA1_HUMAN	83
FIDPLAK_y4	MCM4_HUMAN	84
DITSDTSGDFR_b3	ANXA1_HUMAN	85
IEDSEENGVFYK_y7	SIAL_HUMAN	86
LQAILGVPWK_b3	ANGT_HUMAN	87

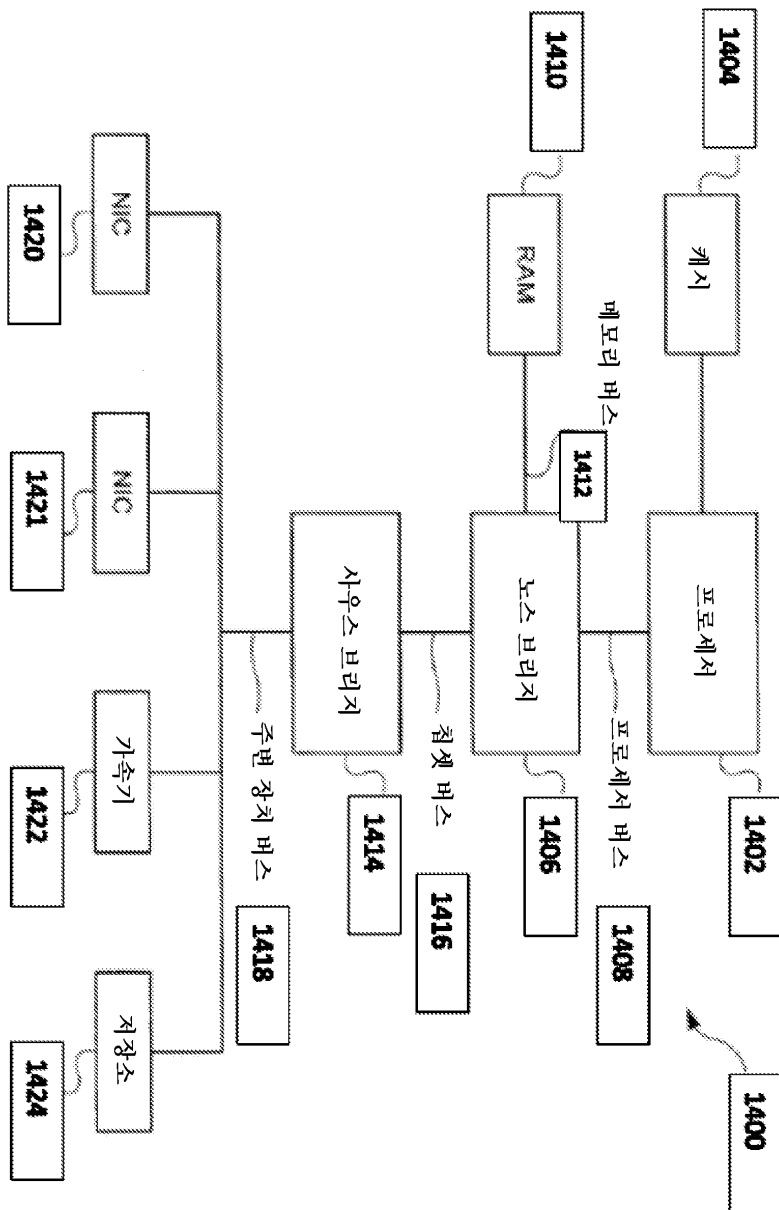
도면12d

AAGDSNLK_y7	AL1B1_HUMAN	88
LRDLLTR_y5	ECH1_HUMAN	89
LTIESTPFNVAEGK_b5	CEAM6_HUMAN	90
VTIDSSYDIK_y9	CH3L1_HUMAN	91
SGYLLPDTK_b3	ENPL_HUMAN	92
GGRALFQDIK_b3	FRIL_HUMAN	93
NQYVSNGLR_b3	SPON2_HUMAN	94
VVDLLAPYAK_y7	ATPB_HUMAN	95

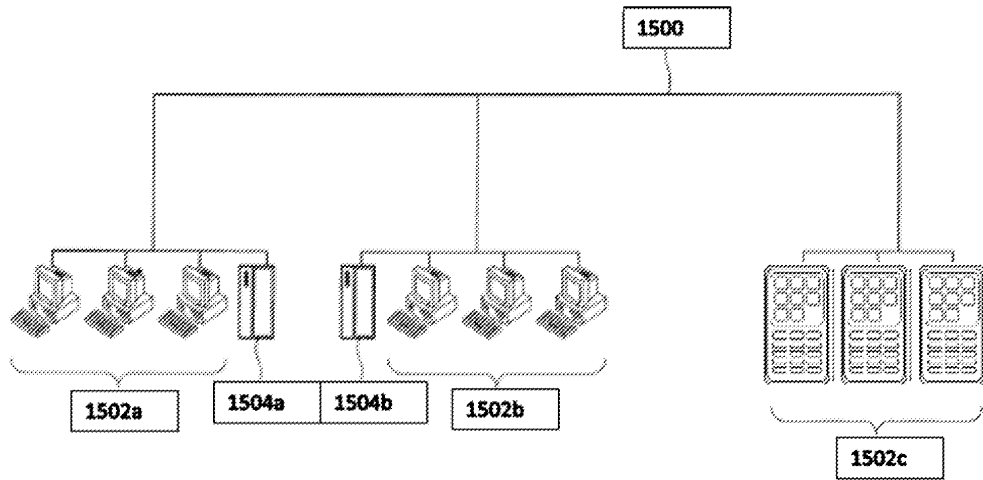
도면13



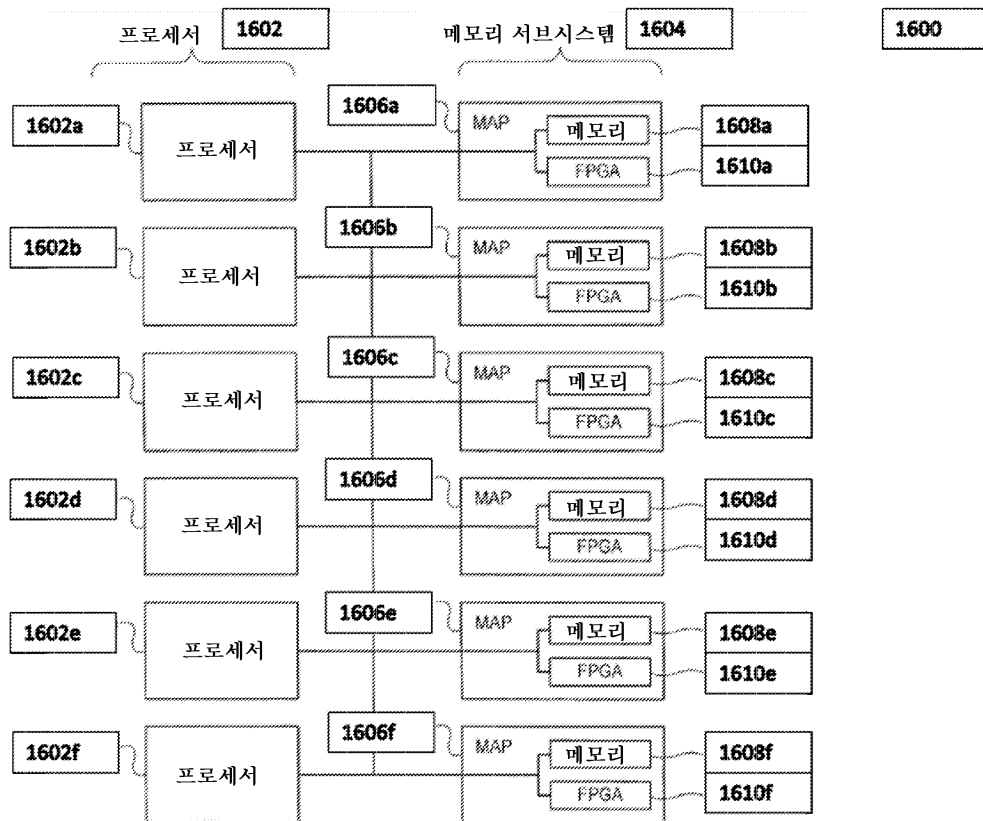
도면14



도면15



도면16



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BLUME, JOHN
JONES, JEFFREY

BENZ, RYAN
 SKOR, HEATHER
 CRONER, LISA
 STOCKFISCH, TOM
 DILLON, ROSLYN
 WILCOX, BRUCE
 RANDALL, ARLO
 RUDERMAN, DANIEL

<120> METHOD FOR EVALUATION OF PRESENCE OF OR RISK OF COLON POLYPS

<130> 36765-703.201

<140><141><150> 61/772,979

<151> 2013-03-05

<150> 61/732,024

<151> 2012-11-30

<160> 188

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asp Asp Asp Ile Ala Ala Leu Val Val Asp Asn Gly Ser Gly Met

1 5 10 15

Cys Lys Ala Gly Phe Ala Gly Asp Asp Ala Pro Arg Ala Val Phe Pro

20 25 30

Ser Ile Val Gly Arg Pro Arg His Gln Gly Val Met Val Gly Met Gly

35 40 45

Gln Lys Asp Ser Tyr Val Gly Asp Glu Ala Gln Ser Lys Arg Gly Ile

50 55 60

Leu Thr Leu Lys Tyr Pro Ile Glu His Gly Ile Val Thr Asn Trp Asp

65 70 75 80

Asp Met Glu Lys Ile Trp His His Thr Phe Tyr Asn Glu Leu Arg Val

	85	90	95
Ala Pro Glu Glu His Pro Val Leu Leu Thr Glu Ala Pro Leu Asn Pro			
	100	105	110
Lys Ala Asn Arg Glu Lys Met Thr Gln Ile Met Phe Glu Thr Phe Asn			
	115	120	125
Thr Pro Ala Met Tyr Val Ala Ile Gln Ala Val Leu Ser Leu Tyr Ala			
	130	135	140
Ser Gly Arg Thr Thr Gly Ile Val Met Asp Ser Gly Asp Gly Val Thr			
145	150	155	160
His Thr Val Pro Ile Tyr Glu Gly Tyr Ala Leu Pro His Ala Ile Leu			
	165	170	175
Arg Leu Asp Leu Ala Gly Arg Asp Leu Thr Asp Tyr Leu Met Lys Ile			
	180	185	190
Leu Thr Glu Arg Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Thr Ala Glu Arg Glu Ile			
	195	200	205
Val Arg Asp Ile Lys Glu Lys Leu Cys Tyr Val Ala Leu Asp Phe Glu			
	210	215	220
Gln Glu Met Ala Thr Ala Ala Ser Ser Ser Ser Leu Glu Lys Ser Tyr			
225	230	235	240
Glu Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Thr Ile Gly Asn Glu Arg Phe Arg			
	245	250	255
Cys Pro Glu Ala Leu Phe Gln Pro Ser Phe Leu Gly Met Glu Ser Cys			
	260	265	270
Gly Ile His Glu Thr Thr Phe Asn Ser Ile Met Lys Cys Asp Val Asp			
	275	280	285
Ile Arg Lys Asp Leu Tyr Ala Asn Thr Val Leu Ser Gly Gly Thr Thr			
	290	295	300
Met Tyr Pro Gly Ile Ala Asp Arg Met Gln Lys Glu Ile Thr Ala Leu			
305	310	315	320
Ala Pro Ser Thr Met Lys Ile Lys Ile Ile Ala Pro Pro Glu Arg Lys			
	325	330	335

Tyr Ser Val Trp Ile Gly Gly Ser Ile Leu Ala Ser Leu Ser Thr Phe
340 345 350

Gln Gln Met Trp Ile Ser Lys Gln Glu Tyr Asp Glu Ser Gly Pro Ser
355 360 365

Ile Val His Arg Lys Cys Phe
370 375

<210> 2

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Cys Glu Glu Glu Thr Thr Ala Leu Val Cys Asp Asn Gly Ser Gly
1 5 10 15

Leu Cys Lys Ala Gly Phe Ala Gly Asp Asp Ala Pro Arg Ala Val Phe
20 25 30

Pro Ser Ile Val Gly Arg Pro Arg His Gln Gly Val Met Val Gly Met
35 40 45

Gly Gln Lys Asp Ser Tyr Val Gly Asp Glu Ala Gln Ser Lys Arg Gly
50 55 60

Ile Leu Thr Leu Lys Tyr Pro Ile Glu His Gly Ile Ile Thr Asn Trp
65 70 75 80

Asp Asp Met Glu Lys Ile Trp His His Ser Phe Tyr Asn Glu Leu Arg
85 90 95

Val Ala Pro Glu Glu His Pro Thr Leu Leu Thr Glu Ala Pro Leu Asn
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Arg Glu Lys Met Thr Gln Ile Met Phe Glu Thr Phe
115 120 125

Asn Val Pro Ala Met Tyr Val Ala Ile Gln Ala Val Leu Ser Leu Tyr
130 135 140

Ala Ser Gly Arg Thr Thr Gly Ile Val Leu Asp Ser Gly Asp Gly Val
145 150 155 160

Thr His Asn Val Pro Ile Tyr Glu Gly Tyr Ala Leu Pro His Ala Ile

165 170 175
 Met Arg Leu Asp Leu Ala Gly Arg Asp Leu Thr Asp Tyr Leu Met Lys
 180 185 190

 Ile Leu Thr Glu Arg Gly Tyr Ser Phe Val Thr Thr Ala Glu Arg Glu
 195 200 205
 Ile Val Arg Asp Ile Lys Glu Lys Leu Cys Tyr Val Ala Leu Asp Phe
 210 215 220
 Glu Asn Glu Met Ala Thr Ala Ala Ser Ser Ser Ser Leu Glu Lys Ser
 225 230 235 240
 Tyr Glu Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Thr Ile Gly Asn Glu Arg Phe
 245 250 255

 Arg Cys Pro Glu Thr Leu Phe Gln Pro Ser Phe Ile Gly Met Glu Ser
 260 265 270
 Ala Gly Ile His Glu Thr Thr Tyr Asn Ser Ile Met Lys Cys Asp Ile
 275 280 285
 Asp Ile Arg Lys Asp Leu Tyr Ala Asn Asn Val Leu Ser Gly Gly Thr
 290 295 300
 Thr Met Tyr Pro Gly Ile Ala Asp Arg Met Gln Lys Glu Ile Thr Ala
 305 310 315 320

 Leu Ala Pro Ser Thr Met Lys Ile Lys Ile Ile Ala Pro Pro Glu Arg
 325 330 335
 Lys Tyr Ser Val Trp Ile Gly Gly Ser Ile Leu Ala Ser Leu Ser Thr
 340 345 350
 Phe Gln Gln Met Trp Ile Ser Lys Pro Glu Tyr Asp Glu Ala Gly Pro
 355 360 365
 Ser Ile Val His Arg Lys Cys Phe
 370 375

 <210> 3
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Arg Lys Arg Ala Pro Gln Ser Glu Met Ala Pro Ala Gly Val Ser

1 5 10 15

Leu Arg Ala Thr Ile Leu Cys Leu Leu Ala Trp Ala Gly Leu Ala Ala

20 25 30

Gly Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile His Asn Glu

35 40 45

Ser Thr Cys Glu Gln Leu Ala Lys Ala Asn Ala Gly Lys Pro Lys Asp

50 55 60

Pro Thr Phe Ile Pro Ala Pro Ile Gln Ala Lys Thr Ser Pro Val Asp

65 70 75 80

Glu Lys Ala Leu Gln Asp Gln Leu Val Leu Val Ala Ala Lys Leu Asp

85 90 95

Thr Glu Asp Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Gly Met Leu Ala Asn Phe

100 105 110

Leu Gly Phe Arg Ile Tyr Gly Met His Ser Glu Leu Trp Gly Val Val

115 120 125

His Gly Ala Thr Val Leu Ser Pro Thr Ala Val Phe Gly Thr Leu Ala

130 135 140

Ser Leu Tyr Leu Gly Ala Leu Asp His Thr Ala Asp Arg Leu Gln Ala

145 150 155 160

Ile Leu Gly Val Pro Trp Lys Asp Lys Asn Cys Thr Ser Arg Leu Asp

165 170 175

Ala His Lys Val Leu Ser Ala Leu Gln Ala Val Gln Gly Leu Leu Val

180 185 190

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

195 200 205

Val Gly Val Phe Thr Ala Pro Gly Leu His Leu Lys Gln Pro Phe Val

210 215 220

Gln Gly Leu Ala Leu Tyr Thr Pro Val Val Leu Pro Arg Ser Leu Asp

225 230 235 240

Phe Thr Glu Leu Asp Val Ala Ala Glu Lys Ile Asp Arg Phe Met Gln

				245				250				255			
Ala	Val	Thr	Gly	Trp	Lys	Thr	Gly	Cys	Ser	Leu	Met	Gly	Ala	Ser	Val
				260						265					
Asp	Ser	Thr	Leu	Ala	Phe	Asn	Thr	Tyr	Val	His	Phe	Gln	Gly	Lys	Met
				275						280					
Lys	Gly	Phe	Ser	Leu	Leu	Ala	Glu	Pro	Gln	Glu	Phe	Trp	Val	Asp	Asn
				290						295					
Ser	Thr	Ser	Val	Ser	Val	Pro	Met	Leu	Ser	Gly	Met	Gly	Thr	Phe	Gln
305				310				315				320			
His	Trp	Ser	Asp	Ile	Gln	Asp	Asn	Phe	Ser	Val	Thr	Gln	Val	Pro	Phe
				325						330					
Thr	Glu	Ser	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Ile	Gln	Pro	His	Tyr	Ala	Ser	Asp
				340						345					
Leu	Asp	Lys	Val	Glu	Gly	Leu	Thr	Phe	Gln	Gln	Asn	Ser	Leu	Asn	Trp
				355						360					
Met	Lys	Lys	Leu	Ser	Pro	Arg	Thr	Ile	His	Leu	Thr	Met	Pro	Gln	Leu
370				375				380							
Val	Leu	Gln	Gly	Ser	Tyr	Asp	Leu	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	Gln	Ala	Glu
385				390				395				400			
Leu	Pro	Ala	Ile	Leu	His	Thr	Glu	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys	Leu	Ser	Asn
				405						410					
Asp	Arg	Ile	Arg	Val	Gly	Glu	Val	Leu	Asn	Ser	Ile	Phe	Phe	Glu	Leu
				420						425					
Glu	Ala	Asp	Glu	Arg	Glu	Pro	Thr	Glu	Ser	Thr	Gln	Gln	Leu	Asn	Lys
				435						440					
Pro	Glu	Val	Leu	Glu	Val	Thr	Leu	Asn	Arg	Pro	Phe	Leu	Phe	Ala	Val
450				455				460							
Tyr	Asp	Gln	Ser	Ala	Thr	Ala	Leu	His	Phe	Leu	Gly	Arg	Val	Ala	Asn
465				470				475				480			
Pro	Leu	Ser	Thr	Ala											
485															

<210> 4

<211> 432

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ser Asp Lys Leu Pro Tyr Lys Val Ala Asp Ile Gly Leu Ala Ala

1 5 10 15

Trp Gly Arg Lys Ala Leu Asp Ile Ala Glu Asn Glu Met Pro Gly Leu

20 25 30

Met Arg Met Arg Glu Arg Tyr Ser Ala Ser Lys Pro Leu Lys Gly Ala

35 40 45

Arg Ile Ala Gly Cys Leu His Met Thr Val Glu Thr Ala Val Leu Ile

50 55 60

Glu Thr Leu Val Thr Leu Gly Ala Glu Val Gln Trp Ser Ser Cys Asn

65 70 75 80

Ile Phe Ser Thr Gln Asp His Ala Ala Ala Ala Ile Ala Lys Ala Gly

85 90 95

Ile Pro Val Tyr Ala Trp Lys Gly Glu Thr Asp Glu Glu Tyr Leu Trp

100 105 110

Cys Ile Glu Gln Thr Leu Tyr Phe Lys Asp Gly Pro Leu Asn Met Ile

115 120 125

Leu Asp Asp Gly Gly Asp Leu Thr Asn Leu Ile His Thr Lys Tyr Pro

130 135 140

Gln Leu Leu Pro Gly Ile Arg Gly Ile Ser Glu Glu Thr Thr Thr Gly

145 150 155 160

Val His Asn Leu Tyr Lys Met Met Ala Asn Gly Ile Leu Lys Val Pro

165 170 175

Ala Ile Asn Val Asn Asp Ser Val Thr Lys Ser Lys Phe Asp Asn Leu

180 185 190

Tyr Gly Cys Arg Glu Ser Leu Ile Asp Gly Ile Lys Arg Ala Thr Asp

195 200 205

Val Met Ile Ala Gly Lys Val Ala Val Val Ala Gly Tyr Gly Asp Val

210 215 220
Gly Lys Gly Cys Ala Gln Ala Leu Arg Gly Phe Gly Ala Arg Val Ile
225 230 235 240
Ile Thr Glu Ile Asp Pro Ile Asn Ala Leu Gln Ala Ala Met Glu Gly
245 250 255
Tyr Glu Val Thr Thr Met Asp Glu Ala Cys Gln Glu Gly Asn Ile Phe
260 265 270
Val Thr Thr Thr Gly Cys Ile Asp Ile Ile Leu Gly Arg His Phe Glu

275 280 285
Gln Met Lys Asp Asp Ala Ile Val Cys Asn Ile Gly His Phe Asp Val
290 295 300
Glu Ile Asp Val Lys Trp Leu Asn Glu Asn Ala Val Glu Lys Val Asn
305 310 315 320
Ile Lys Pro Gln Val Asp Arg Tyr Arg Leu Lys Asn Gly Arg Arg Ile
325 330 335
Ile Leu Leu Ala Glu Gly Arg Leu Val Asn Leu Gly Cys Ala Met Gly

340 345 350
His Pro Ser Phe Val Met Ser Asn Ser Phe Thr Asn Gln Val Met Ala
355 360 365
Gln Ile Glu Leu Trp Thr His Pro Asp Lys Tyr Pro Val Gly Val His
370 375 380
Phe Leu Pro Lys Lys Leu Asp Glu Ala Val Ala Glu Ala His Leu Gly
385 390 395 400
Lys Leu Asn Val Lys Leu Thr Lys Leu Thr Glu Lys Gln Ala Gln Tyr

405 410 415
Leu Gly Met Ser Cys Asp Gly Pro Phe Lys Pro Asp His Tyr Arg Tyr
420 425 430

<210> 5
<211> 316
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ala Ser Arg Leu Leu Leu Asn Asn Gly Ala Lys Met Pro Ile Leu

1 5 10 15

Gly Leu Gly Thr Trp Lys Ser Pro Pro Gly Gln Val Thr Glu Ala Val

20 25 30

Lys Val Ala Ile Asp Val Gly Tyr Arg His Ile Asp Cys Ala His Val

35 40 45

Tyr Gln Asn Glu Asn Glu Val Gly Val Ala Ile Gln Glu Lys Leu Arg

50 55 60

Glu Gln Val Val Lys Arg Glu Glu Leu Phe Ile Val Ser Lys Leu Trp

65 70 75 80

Cys Thr Tyr His Glu Lys Gly Leu Val Lys Gly Ala Cys Gln Lys Thr

85 90 95

Leu Ser Asp Leu Lys Leu Asp Tyr Leu Asp Leu Tyr Leu Ile His Trp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Asn Val Val Pro Ser Asp Thr Asn Ile Leu Asp Thr Trp Ala Ala

130 135 140

Met Glu Glu Leu Val Asp Glu Gly Leu Val Lys Ala Ile Gly Ile Ser

145 150 155 160

Asn Phe Asn His Leu Gln Val Glu Met Ile Leu Asn Lys Pro Gly Leu

165 170 175

Lys Tyr Lys Pro Ala Val Asn Gln Ile Glu Cys His Pro Tyr Leu Thr

180 185 190

Gln Glu Lys Leu Ile Gln Tyr Cys Gln Ser Lys Gly Ile Val Val Thr

195 200 205

Ala Tyr Ser Pro Leu Gly Ser Pro Asp Arg Pro Trp Ala Lys Pro Glu

210 215 220

Asp Pro Ser Leu Leu Glu Asp Pro Arg Ile Lys Ala Ile Ala Ala Lys

225 230 235 240
 His Asn Lys Thr Thr Ala Gln Val Leu Ile Arg Phe Pro Met Gln Arg
 245 250 255
 Asn Leu Val Val Ile Pro Lys Ser Val Thr Pro Glu Arg Ile Ala Glu
 260 265 270
 Asn Phe Lys Val Phe Asp Phe Glu Leu Ser Ser Gln Asp Met Thr Thr
 275 280 285

Leu Leu Ser Tyr Asn Arg Asn Trp Arg Val Cys Ala Leu Leu Ser Cys
 290 295 300
 Thr Ser His Lys Asp Tyr Pro Phe His Glu Glu Phe
 305 310 315

<210> 6
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

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

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

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

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

Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr
145 150 155 160

Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr
165 170 175

Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val
180 185 190

Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro
195 200 205

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys
210 215 220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser
225 230 235 240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu
245 250 255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr
260 265 270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile
275 280 285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala
290 295 300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val
305 310 315 320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly
325 330 335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln
340 345 350

Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe
355 360 365

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

370 375 380
 Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys
 385 390 395 400
 Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val
 405 410 415

 Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu
 420 425 430
 Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr
 435 440 445
 Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu
 450 455 460
 Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Gly Thr Ala
 465 470 475 480

<210> 7

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

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

Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln

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

180	185	190	
Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu			
195	200	205	
Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys			
210	215	220	
Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val			
225	230	235	240
Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser			

245	250	255
Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly		
260	265	270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile		
275	280	285
Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu		
290	295	300
Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp		

305	310	315	320
Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser			
325	330	335	
Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly			
340	345	350	
Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val			

355 360 365
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys

 370 375 380
 Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 385 390 395 400
 Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys
 405 410 415
 Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
 420 425 430
 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

 435 440 445
 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
 450 455 460
 Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val
 465 470 475 480
 Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
 485 490 495
 Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe

 500 505 510
 Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
 515 520 525
 Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
 530 535 540
 Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
 545 550 555 560
 Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala

 565 570 575
 Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
 580 585 590
 Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
 595 600 605

Leu

<210> 8

<211> 501

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ser Ser Ser Gly Thr Pro Asp Leu Pro Val Leu Leu Thr Asp Leu
1 5 10 15

Lys Ile Gln Tyr Thr Lys Ile Phe Ile Asn Asn Glu Trp His Asp Ser
20 25 30

Val Ser Gly Lys Lys Phe Pro Val Phe Asn Pro Ala Thr Glu Glu Glu
35 40 45

Leu Cys Gln Val Glu Glu Gly Asp Lys Glu Asp Val Asp Lys Ala Val
50 55 60

Lys Ala Ala Arg Gln Ala Phe Gln Ile Gly Ser Pro Trp Arg Thr Met
65 70 75 80

Asp Ala Ser Glu Arg Gly Arg Leu Leu Tyr Lys Leu Ala Asp Leu Ile
85 90 95

Glu Arg Asp Arg Leu Leu Leu Ala Thr Met Glu Ser Met Asn Gly Gly
100 105 110

Lys Leu Tyr Ser Asn Ala Tyr Leu Asn Asp Leu Ala Gly Cys Ile Lys
115 120 125

Thr Leu Arg Tyr Cys Ala Gly Trp Ala Asp Lys Ile Gln Gly Arg Thr
130 135 140

Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu Pro Ile
145 150 155 160

Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Val Met Leu
165 170 175

Ile Trp Lys Ile Gly Pro Ala Leu Ser Cys Gly Asn Thr Val Val Val
180 185 190

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

195	200	205
Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Val Pro Gly		
210	215	220
Tyr Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ser Ser His Met Asp Ile Asp		
225	230	235
Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Val Gly Lys Leu Ile Lys Glu		
	245	250
Ala Ala Gly Lys Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly		255
260	265	270
Lys Ser Pro Cys Ile Val Leu Ala Asp Ala Asp Leu Asp Asn Ala Val		
275	280	285
Glu Phe Ala His His Gly Val Phe Tyr His Gln Gly Gln Cys Cys Ile		
290	295	300
Ala Ala Ser Arg Ile Phe Val Glu Glu Ser Ile Tyr Asp Glu Phe Val		
305	310	315
Arg Arg Ser Val Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Ile Leu Gly Asn Pro Leu		
	325	330
		335
Thr Pro Gly Val Thr Gln Gly Pro Gln Ile Asp Lys Glu Gln Tyr Asp		
340	345	350
Lys Ile Leu Asp Leu Ile Glu Ser Gly Lys Lys Glu Gly Ala Lys Leu		
355	360	365
Glu Cys Gly Gly Gly Pro Trp Gly Asn Lys Gly Tyr Phe Val Gln Pro		
370	375	380
Thr Val Phe Ser Asn Val Thr Asp Glu Met Arg Ile Ala Lys Glu Glu		
385	390	395
		400
Ile Phe Gly Pro Val Gln Gln Ile Met Lys Phe Lys Ser Leu Asp Asp		
405	410	415
Val Ile Lys Arg Ala Asn Asn Thr Phe Tyr Gly Leu Ser Ala Gly Val		
420	425	430
Phe Thr Lys Asp Ile Asp Lys Ala Ile Thr Ile Ser Ser Ala Leu Gln		
435	440	445

Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Cys Tyr Gly Val Val Ser Ala Gln Cys
450 455 460

Pro Phe Gly Gly Phe Lys Met Ser Gly Asn Gly Arg Glu Leu Gly Glu
465 470 475 480
Tyr Gly Phe His Glu Tyr Thr Glu Val Lys Thr Val Thr Val Lys Ile
485 490 495

Ser Gln Lys Asn Ser
500

<210> 9

<211> 517

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

Ala Arg Tyr Ser Ser Ala Ala Ala Leu Pro Ser Pro Ile Leu Asn Pro

20 25 30
Asp Ile Pro Tyr Asn Gln Leu Phe Ile Asn Asn Glu Trp Gln Asp Ala

35 40 45
Val Ser Lys Lys Thr Phe Pro Thr Val Asn Pro Thr Thr Gly Glu Val

50 55 60
Ile Gly His Val Ala Glu Gly Asp Arg Ala Asp Val Asp Arg Ala Val

65 70 75 80
Lys Ala Ala Arg Glu Ala Phe Arg Leu Gly Ser Pro Trp Arg Arg Met

85 90 95
Asp Ala Ser Glu Arg Gly Arg Leu Leu Asn Leu Leu Ala Asp Leu Val

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

115 120 125
Lys Pro Phe Gln Glu Ser Tyr Ala Leu Asp Leu Asp Glu Val Ile Lys

130 135 140

Val Tyr Arg Tyr Phe Ala Gly Trp Ala Asp Lys Trp His Gly Lys Thr

145 150 155 160

Ile Pro Met Asp Gly Gln His Phe Cys Phe Thr Arg His Glu Pro Val

165 170 175

Gly Val Cys Gly Gln Ile Ile Pro Trp Asn Phe Pro Leu Val Met Gln

180 185 190

Gly Trp Lys Leu Ala Pro Ala Leu Ala Thr Gly Asn Thr Val Val Met

195 200 205

Lys Val Ala Glu Gln Thr Pro Leu Ser Ala Leu Tyr Leu Ala Ser Leu

210 215 220

Ile Lys Glu Ala Gly Phe Pro Pro Gly Val Val Asn Ile Ile Thr Gly

225 230 235 240

Tyr Gly Pro Thr Ala Gly Ala Ala Ile Ala Gln His Val Asp Val Asp

245 250 255

Lys Val Ala Phe Thr Gly Ser Thr Glu Val Gly His Leu Ile Gln Lys

260 265 270

Ala Ala Gly Asp Ser Asn Leu Lys Arg Val Thr Leu Glu Leu Gly Gly

275 280 285

Lys Ser Pro Ser Ile Val Leu Ala Asp Ala Asp Met Glu His Ala Val

290 295 300

Glu Gln Cys His Glu Ala Leu Phe Phe Asn Met Gly Gln Cys Cys Cys

305 310 315 320

Ala Gly Ser Arg Thr Phe Val Glu Glu Ser Ile Tyr Asn Glu Phe Leu

325 330 335

Glu Arg Thr Val Glu Lys Ala Lys Gln Arg Lys Val Gly Asn Pro Phe

340 345 350

Glu Leu Asp Thr Gln Gln Gly Pro Gln Val Asp Lys Glu Gln Phe Glu

355 360 365

Arg Val Leu Gly Tyr Ile Gln Leu Gly Gln Lys Glu Gly Ala Lys Leu

370 375 380

Leu Cys Gly Gly Glu Arg Phe Gly Glu Arg Gly Phe Phe Ile Lys Pro

385 390 395 400
Thr Val Phe Gly Gly Val Gln Asp Asp Met Arg Ile Ala Lys Glu Glu

 405 410 415
Ile Phe Gly Pro Val Gln Pro Leu Phe Lys Phe Lys Lys Ile Glu Glu

 420 425 430
Val Val Glu Arg Ala Asn Asn Thr Arg Tyr Gly Leu Ala Ala Ala Val

 435 440 445
Phe Thr Arg Asp Leu Asp Lys Ala Met Tyr Phe Thr Gln Ala Leu Gln

 450 455 460
Ala Gly Thr Val Trp Val Asn Thr Tyr Asn Ile Val Thr Cys His Thr

465 470 475 480
Pro Phe Gly Gly Phe Lys Glu Ser Gly Asn Gly Arg Glu Leu Gly Glu

 485 490 495
Asp Gly Leu Lys Ala Tyr Thr Glu Val Lys Thr Val Thr Ile Lys Val

 500 505 510
Pro Gln Lys Asn Ser

515

<210> 10

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Pro Tyr Gln Tyr Pro Ala Leu Thr Pro Glu Gln Lys Lys Glu Leu

1 5 10 15

Ser Asp Ile Ala His Arg Ile Val Ala Pro Gly Lys Gly Ile Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

Thr Glu Asn Thr Glu Glu Asn Arg Arg Phe Tyr Arg Gln Leu Leu Leu

50 55 60

Thr Ala Asp Asp Arg Val Asn Pro Cys Ile Gly Gly Val Ile Leu Phe

65	70	75	80
His Glu Thr Leu Tyr Gln Lys Ala Asp Asp Gly Arg Pro Phe Pro Gln			
	85	90	95
Val Ile Lys Ser Lys Gly Gly Val Val Gly Ile Lys Val Asp Lys Gly			
	100	105	110
Val Val Pro Leu Ala Gly Thr Asn Gly Glu Thr Thr Thr Gln Gly Leu			
	115	120	125
Asp Gly Leu Ser Glu Arg Cys Ala Gln Tyr Lys Lys Asp Gly Ala Asp			
	130	135	140
Phe Ala Lys Trp Arg Cys Val Leu Lys Ile Gly Glu His Thr Pro Ser			
145	150	155	160
Ala Leu Ala Ile Met Glu Asn Ala Asn Val Leu Ala Arg Tyr Ala Ser			
	165	170	175
Ile Cys Gln Gln Asn Gly Ile Val Pro Ile Val Glu Pro Glu Ile Leu			
	180	185	190
Pro Asp Gly Asp His Asp Leu Lys Arg Cys Gln Tyr Val Thr Glu Lys			
	195	200	205
Val Leu Ala Ala Val Tyr Lys Ala Leu Ser Asp His His Ile Tyr Leu			
	210	215	220
Glu Gly Thr Leu Leu Lys Pro Asn Met Val Thr Pro Gly His Ala Cys			
225	230	235	240
Thr Gln Lys Phe Ser His Glu Glu Ile Ala Met Ala Thr Val Thr Ala			
	245	250	255
Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Ala Val Thr Gly Ile Thr Phe Leu Ser			
	260	265	270
Gly Gly Gln Ser Glu Glu Glu Ala Ser Ile Asn Leu Asn Ala Ile Asn			
	275	280	285
Lys Cys Pro Leu Leu Lys Pro Trp Ala Leu Thr Phe Ser Tyr Gly Arg			
	290	295	300
Ala Leu Gln Ala Ser Ala Leu Lys Ala Trp Gly Gly Lys Lys Glu Asn			
305	310	315	320

Leu Lys Ala Ala Gln Glu Glu Tyr Val Lys Arg Ala Leu Ala Asn Ser
325 330 335

Leu Ala Cys Gln Gly Lys Tyr Thr Pro Ser Gly Gln Ala Gly Ala Ala
340 345 350

Ala Ser Glu Ser Leu Phe Val Ser Asn His Ala Tyr
355 360

<210> 11

<211> 511

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

Glu Trp Arg Trp Val Asp Ile Ala Leu Glu Cys Glu Arg Tyr Leu Ala
35 40 45

Pro Lys Gly Phe Gly Gly Val Gln Val Ser Pro Pro Asn Glu Asn Val
50 55 60

Ala Ile His Asn Pro Phe Arg Pro Trp Trp Glu Arg Tyr Gln Pro Val
65 70 75 80

Ser Tyr Lys Leu Cys Thr Arg Ser Gly Asn Glu Asp Glu Phe Arg Asn
85 90 95

Met Val Thr Arg Cys Asn Asn Val Gly Val Arg Ile Tyr Val Asp Ala
100 105 110

Val Ile Asn His Met Ser Gly Asn Ala Val Ser Ala Gly Thr Ser Ser
115 120 125

Thr Cys Gly Ser Tyr Phe Asn Pro Gly Ser Arg Asp Phe Pro Ala Val
130 135 140

Pro Tyr Ser Gly Trp Asp Phe Asn Asp Gly Lys Cys Lys Thr Gly Ser
145 150 155 160

Gly Asp Ile Glu Asn Tyr Asn Asp Ala Thr Gln Val Arg Asp Cys Arg
 165 170 175
 Leu Val Gly Leu Leu Asp Leu Ala Leu Glu Lys Asp Tyr Val Arg Ser
 180 185 190
 Lys Ile Ala Glu Tyr Met Asn His Leu Ile Asp Ile Gly Val Ala Gly
 195 200 205
 Phe Arg Leu Asp Ala Ser Lys His Met Trp Pro Gly Asp Ile Lys Ala
 210 215 220

 Ile Leu Asp Lys Leu His Asn Leu Asn Ser Asn Trp Phe Pro Ala Gly
 225 230 235 240
 Ser Lys Pro Phe Ile Tyr Gln Glu Val Ile Asp Leu Gly Gly Glu Pro
 245 250 255
 Ile Lys Ser Ser Asp Tyr Phe Gly Asn Gly Arg Val Thr Glu Phe Lys
 260 265 270
 Tyr Gly Ala Lys Leu Gly Thr Val Ile Arg Lys Trp Asn Gly Glu Lys
 275 280 285

 Met Ser Tyr Leu Lys Asn Trp Gly Glu Gly Trp Gly Phe Met Pro Ser
 290 295 300
 Asp Arg Ala Leu Val Phe Val Asp Asn His Asp Asn Gln Arg Gly His
 305 310 315 320
 Gly Ala Gly Gly Ala Ser Ile Leu Thr Phe Trp Asp Ala Arg Leu Tyr
 325 330 335
 Lys Met Ala Val Gly Phe Met Leu Ala His Pro Tyr Gly Phe Thr Arg
 340 345 350

 Val Met Ser Ser Tyr Arg Trp Pro Arg Gln Phe Gln Asn Gly Asn Asp
 355 360 365
 Val Asn Asp Trp Val Gly Pro Pro Asn Asn Asn Gly Val Ile Lys Glu
 370 375 380
 Val Thr Ile Asn Pro Asp Thr Thr Cys Gly Asn Asp Trp Val Cys Glu
 385 390 395 400
 His Arg Trp Arg Gln Ile Arg Asn Met Val Asn Phe Arg Asn Val Val

405 410 415
 Asp Gly Gln Pro Phe Thr Asn Trp Tyr Asp Asn Gly Ser Asn Gln Val
 420 425 430
 Ala Phe Gly Arg Gly Asn Arg Gly Phe Ile Val Phe Asn Asn Asp Asp
 435 440 445
 Trp Thr Phe Ser Leu Thr Leu Gln Thr Gly Leu Pro Ala Gly Thr Tyr
 450 455 460
 Cys Asp Val Ile Ser Gly Asp Lys Ile Asn Gly Asn Cys Thr Gly Ile
 465 470 475 480

 Lys Ile Tyr Val Ser Asp Asp Gly Lys Ala His Phe Ser Ile Ser Asn
 485 490 495
 Ser Ala Glu Asp Pro Phe Ile Ala Ile His Ala Glu Ser Lys Leu
 500 505 510

 <210> 12
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn
 1 5 10 15
 Glu Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro

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

 85 90 95
 Lys Lys Ala Leu Thr Gly His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu

100	105	110	
Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys			
115	120	125	
Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg			
130	135	140	
Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu			
145	150	155	160
Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe			
165	170	175	
Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp Arg Ser Glu Asp Phe			
180	185	190	
Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Asp Ala Arg Ala Leu Tyr Glu			
195	200	205	
Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe Asn Thr Ile			
210	215	220	
Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln Lys Tyr			
225	230	235	240
Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu Leu			
245	250	255	
Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr			
260	265	270	
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly			
275	280	285	
Val Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser			
290	295	300	
Glu Ile Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly			
305	310	315	320
Ile Ser Leu Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu			
325	330	335	
Lys Ile Leu Val Ala Leu Cys Gly Gly Asn			
340	345		

<210> 13

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Ala Ser Ile Trp Val Gly His Arg Gly Thr Val Arg Asp Tyr Pro

1 5 10 15

Asp Phe Ser Pro Ser Val Asp Ala Glu Ala Ile Gln Lys Ala Ile Arg

20 25 30

Gly Ile Gly Thr Asp Glu Lys Met Leu Ile Ser Ile Leu Thr Glu Arg

35 40 45

Ser Asn Ala Gln Arg Gln Leu Ile Val Lys Glu Tyr Gln Ala Ala Tyr

50 55 60

Gly Lys Glu Leu Lys Asp Asp Leu Lys Gly Asp Leu Ser Gly His Phe

65 70 75 80

Glu His Leu Met Val Ala Leu Val Thr Pro Pro Ala Val Phe Asp Ala

85 90 95

Lys Gln Leu Lys Lys Ser Met Lys Gly Ala Gly Thr Asn Glu Asp Ala

100 105 110

Leu Ile Glu Ile Leu Thr Thr Arg Thr Ser Arg Gln Met Lys Asp Ile

115 120 125

Ser Gln Ala Tyr Tyr Thr Val Tyr Lys Lys Ser Leu Gly Asp Asp Ile

130 135 140

Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Phe Arg Lys Ala Leu Leu Thr Leu Ala

145 150 155 160

Asp Gly Arg Arg Asp Glu Ser Leu Lys Val Asp Glu His Leu Ala Lys

165 170 175

Gln Asp Ala Gln Ile Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Asn Arg Trp Gly Thr

180 185 190

Asp Glu Asp Lys Phe Thr Glu Ile Leu Cys Leu Arg Ser Phe Pro Gln

195 200 205

Leu Lys Leu Thr Phe Asp Glu Tyr Arg Asn Ile Ser Gln Lys Asp Ile

210 215 220
 Val Asp Ser Ile Lys Gly Glu Leu Ser Gly His Phe Glu Asp Leu Leu
 225 230 235 240
 Leu Ala Ile Val Asn Cys Val Arg Asn Thr Pro Ala Phe Leu Ala Glu

 245 250 255
 Arg Leu His Arg Ala Leu Lys Gly Ile Gly Thr Asp Glu Phe Thr Leu
 260 265 270
 Asn Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Ile Asp Leu Leu Asp Ile Arg
 275 280 285
 Thr Glu Phe Lys Lys His Tyr Gly Tyr Ser Leu Tyr Ser Ala Ile Lys
 290 295 300
 Ser Asp Thr Ser Gly Asp Tyr Glu Ile Thr Leu Leu Lys Ile Cys Gly

 305 310 315 320
 Gly Asp Asp

<210> 14

<211> 319

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

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

Arg Ala Met Lys Gly Ala Gly Thr Asp Glu Gly Cys Leu Ile Glu Ile
100 105 110

Leu Ala Ser Arg Thr Pro Glu Glu Ile Arg Arg Ile Ser Gln Thr Tyr
115 120 125

Gln Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Leu Glu Asp Asp Ile Arg Ser Asp Thr
130 135 140

Ser Phe Met Phe Gln Arg Val Leu Val Ser Leu Ser Ala Gly Gly Arg
145 150 155 160

Asp Glu Gly Asn Tyr Leu Asp Asp Ala Leu Val Arg Gln Asp Ala Gln
165 170 175

Asp Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Lys Lys Trp Gly Thr Asp Glu Val Lys
180 185 190

Phe Leu Thr Val Leu Cys Ser Arg Asn Arg Asn His Leu Leu His Val
195 200 205

Phe Asp Glu Tyr Lys Arg Ile Ser Gln Lys Asp Ile Glu Gln Ser Ile
210 215 220

Lys Ser Glu Thr Ser Gly Ser Phe Glu Asp Ala Leu Leu Ala Ile Val
225 230 235 240

Lys Cys Met Arg Asn Lys Ser Ala Tyr Phe Ala Glu Lys Leu Tyr Lys
245 250 255

Ser Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Asp Asn Thr Leu Ile Arg Val Met
260 265 270

Val Ser Arg Ala Glu Ile Asp Met Leu Asp Ile Arg Ala His Phe Lys
275 280 285

Arg Leu Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Ser Phe Ile Lys Gly Asp Thr Ser
290 295 300

Gly Asp Tyr Arg Lys Val Leu Leu Val Leu Cys Gly Gly Asp Asp
305 310 315

<210> 15

<211> 320

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ala Gln Val Leu Arg Gly Thr Val Thr Asp Phe Pro Gly Phe Asp

1 5 10 15

Glu Arg Ala Asp Ala Glu Thr Leu Arg Lys Ala Met Lys Gly Leu Gly

20 25 30

Thr Asp Glu Glu Ser Ile Leu Thr Leu Leu Thr Ser Arg Ser Asn Ala

35 40 45

Gln Arg Gln Glu Ile Ser Ala Ala Phe Lys Thr Leu Phe Gly Arg Asp

50 55 60

Leu Leu Asp Asp Leu Lys Ser Glu Leu Thr Gly Lys Phe Glu Lys Leu

65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Met Lys Pro Ser Arg Leu Tyr Asp Ala Tyr Glu Leu

85 90 95

Lys His Ala Leu Lys Gly Ala Gly Thr Asn Glu Lys Val Leu Thr Glu

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Glu Glu Glu Tyr Gly Ser Ser Leu Glu Asp Asp Val Val Gly Asp

130 135 140

Thr Ser Gly Tyr Tyr Gln Arg Met Leu Val Val Leu Leu Gln Ala Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Leu Phe Gln Ala Gly Glu Leu Lys Trp Gly Thr Asp Glu Glu

180 185 190

Lys Phe Ile Thr Ile Phe Gly Thr Arg Ser Val Ser His Leu Arg Lys

195 200 205

Val Phe Asp Lys Tyr Met Thr Ile Ser Gly Phe Gln Ile Glu Glu Thr

210 215 220

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

225 230 235 240
Val Lys Ser Ile Arg Ser Ile Pro Ala Tyr Leu Ala Glu Thr Leu Tyr
 245 250 255
Tyr Ala Met Lys Gly Ala Gly Thr Asp Asp His Thr Leu Ile Arg Val
 260 265 270
Met Val Ser Arg Ser Glu Ile Asp Leu Phe Asn Ile Arg Lys Glu Phe
 275 280 285
Arg Lys Asn Phe Ala Thr Ser Leu Tyr Ser Met Ile Lys Gly Asp Thr

 290 295 300
Ser Gly Asp Tyr Lys Lys Ala Leu Leu Leu Leu Cys Gly Glu Asp Asp
305 310 315 320

<210> 16

<211> 2843

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Ala Ala Ser Tyr Asp Gln Leu Leu Lys Gln Val Glu Ala Leu
1 5 10 15
Lys Met Glu Asn Ser Asn Leu Arg Gln Glu Leu Glu Asp Asn Ser Asn
 20 25 30

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

Gly Ser Arg Glu Gly Ser Val Ser Ser Arg Ser Gly Glu Cys Ser Pro
 100 105 110
Val Pro Met Gly Ser Phe Pro Arg Arg Gly Phe Val Asn Gly Ser Arg
 115 120 125

Glu Ser Thr Gly Tyr Leu Glu Glu Leu Glu Lys Glu Arg Ser Leu Leu
130 135 140

Leu Ala Asp Leu Asp Lys Glu Glu Lys Glu Lys Asp Trp Tyr Tyr Ala
145 150 155 160

Gln Leu Gln Asn Leu Thr Lys Arg Ile Asp Ser Leu Pro Leu Thr Glu
165 170 175

Asn Phe Ser Leu Gln Thr Asp Met Thr Arg Arg Gln Leu Glu Tyr Glu
180 185 190

Ala Arg Gln Ile Arg Val Ala Met Glu Glu Gln Leu Gly Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Met Glu Lys Arg Ala Gln Arg Arg Ile Ala Arg Ile Gln Gln Ile
210 215 220

Glu Lys Asp Ile Leu Arg Ile Arg Gln Leu Leu Gln Ser Gln Ala Thr
225 230 235 240

Glu Ala Glu Arg Ser Ser Gln Asn Lys His Glu Thr Gly Ser His Asp
245 250 255

Ala Glu Arg Gln Asn Glu Gly Gln Gly Val Gly Glu Ile Asn Met Ala
260 265 270

Thr Ser Gly Asn Gly Gln Gly Ser Thr Thr Arg Met Asp His Glu Thr
275 280 285

Ala Ser Val Leu Ser Ser Ser Ser Thr His Ser Ala Pro Arg Arg Leu
290 295 300

Thr Ser His Leu Gly Thr Lys Val Glu Met Val Tyr Ser Leu Leu Ser
305 310 315 320

Met Leu Gly Thr His Asp Lys Asp Asp Met Ser Arg Thr Leu Leu Ala
325 330 335

Met Ser Ser Ser Gln Asp Ser Cys Ile Ser Met Arg Gln Ser Gly Cys
340 345 350

Leu Pro Leu Leu Ile Gln Leu Leu His Gly Asn Asp Lys Asp Ser Val
355 360 365

Leu Leu Gly Asn Ser Arg Gly Ser Lys Glu Ala Arg Ala Arg Ala Ser

370	375	380	
Ala Ala Leu His Asn Ile Ile His Ser Gln Pro Asp Asp Lys Arg Gly			
385	390	395	400
Arg Arg Glu Ile Arg Val Leu His Leu Leu Glu Gln Ile Arg Ala Tyr			
	405	410	415
Cys Glu Thr Cys Trp Glu Trp Gln Glu Ala His Glu Pro Gly Met Asp			
	420	425	430
Gln Asp Lys Asn Pro Met Pro Ala Pro Val Glu His Gln Ile Cys Pro			
	435	440	445
Ala Val Cys Val Leu Met Lys Leu Ser Phe Asp Glu Glu His Arg His			
	450	455	460
Ala Met Asn Glu Leu Gly Gly Leu Gln Ala Ile Ala Glu Leu Leu Gln			
465	470	475	480
Val Asp Cys Glu Met Tyr Gly Leu Thr Asn Asp His Tyr Ser Ile Thr			
	485	490	495
Leu Arg Arg Tyr Ala Gly Met Ala Leu Thr Asn Leu Thr Phe Gly Asp			
	500	505	510
Val Ala Asn Lys Ala Thr Leu Cys Ser Met Lys Gly Cys Met Arg Ala			
	515	520	525
Leu Val Ala Gln Leu Lys Ser Glu Ser Glu Asp Leu Gln Gln Val Ile			
	530	535	540
Ala Ser Val Leu Arg Asn Leu Ser Trp Arg Ala Asp Val Asn Ser Lys			
545	550	555	560
Lys Thr Leu Arg Glu Val Gly Ser Val Lys Ala Leu Met Glu Cys Ala			
	565	570	575
Leu Glu Val Lys Lys Glu Ser Thr Leu Lys Ser Val Leu Ser Ala Leu			
	580	585	590
Trp Asn Leu Ser Ala His Cys Thr Glu Asn Lys Ala Asp Ile Cys Ala			
	595	600	605
Val Asp Gly Ala Leu Ala Phe Leu Val Gly Thr Leu Thr Tyr Arg Ser			
610	615	620	

Gln Thr Asn Thr Leu Ala Ile Ile Glu Ser Gly Gly Gly Ile Leu Arg
 625 630 635 640
 Asn Val Ser Ser Leu Ile Ala Thr Asn Glu Asp His Arg Gln Ile Leu
 645 650 655
 Arg Glu Asn Asn Cys Leu Gln Thr Leu Leu Gln His Leu Lys Ser His
 660 665 670

 Ser Leu Thr Ile Val Ser Asn Ala Cys Gly Thr Leu Trp Asn Leu Ser
 675 680 685
 Ala Arg Asn Pro Lys Asp Gln Glu Ala Leu Trp Asp Met Gly Ala Val
 690 695 700
 Ser Met Leu Lys Asn Leu Ile His Ser Lys His Lys Met Ile Ala Met
 705 710 715 720
 Gly Ser Ala Ala Ala Leu Arg Asn Leu Met Ala Asn Arg Pro Ala Lys
 725 730 735

 Tyr Lys Asp Ala Asn Ile Met Ser Pro Gly Ser Ser Leu Pro Ser Leu
 740 745 750
 His Val Arg Lys Gln Lys Ala Leu Glu Ala Glu Leu Asp Ala Gln His
 755 760 765
 Leu Ser Glu Thr Phe Asp Asn Ile Asp Asn Leu Ser Pro Lys Ala Ser
 770 775 780
 His Arg Ser Lys Gln Arg His Lys Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Tyr Val
 785 790 795 800

 Phe Asp Thr Asn Arg His Asp Asp Asn Arg Ser Asp Asn Phe Asn Thr
 805 810 815
 Gly Asn Met Thr Val Leu Ser Pro Tyr Leu Asn Thr Thr Val Leu Pro
 820 825 830
 Ser Ser Ser Ser Ser Arg Gly Ser Leu Asp Ser Ser Arg Ser Glu Lys
 835 840 845
 Asp Arg Ser Leu Glu Arg Glu Arg Gly Ile Gly Leu Gly Asn Tyr His
 850 855 860

 Pro Ala Thr Glu Asn Pro Gly Thr Ser Ser Lys Arg Gly Leu Gln Ile

865 870 875 880
 Ser Thr Thr Ala Ala Gln Ile Ala Lys Val Met Glu Glu Val Ser Ala
 885 890 895
 Ile His Thr Ser Gln Glu Asp Arg Ser Ser Gly Ser Thr Thr Glu Leu
 900 905 910
 His Cys Val Thr Asp Glu Arg Asn Ala Leu Arg Arg Ser Ser Ala Ala
 915 920 925

 His Thr His Ser Asn Thr Tyr Asn Phe Thr Lys Ser Glu Asn Ser Asn
 930 935 940
 Arg Thr Cys Ser Met Pro Tyr Ala Lys Leu Glu Tyr Lys Arg Ser Ser
 945 950 955 960
 Asn Asp Ser Leu Asn Ser Val Ser Ser Ser Asp Gly Tyr Gly Lys Arg
 965 970 975
 Gly Gln Met Lys Pro Ser Ile Glu Ser Tyr Ser Glu Asp Asp Glu Ser
 980 985 990

 Lys Phe Cys Ser Tyr Gly Gln Tyr Pro Ala Asp Leu Ala His Lys Ile
 995 1000 1005
 His Ser Ala Asn His Met Asp Asp Asn Asp Gly Glu Leu Asp Thr
 1010 1015 1020
 Pro Ile Asn Tyr Ser Leu Lys Tyr Ser Asp Glu Gln Leu Asn Ser
 1025 1030 1035
 Gly Arg Gln Ser Pro Ser Gln Asn Glu Arg Trp Ala Arg Pro Lys
 1040 1045 1050

 His Ile Ile Glu Asp Glu Ile Lys Gln Ser Glu Gln Arg Gln Ser
 1055 1060 1065
 Arg Asn Gln Ser Thr Thr Tyr Pro Val Tyr Thr Glu Ser Thr Asp
 1070 1075 1080
 Asp Lys His Leu Lys Phe Gln Pro His Phe Gly Gln Gln Glu Cys
 1085 1090 1095
 Val Ser Pro Tyr Arg Ser Arg Gly Ala Asn Gly Ser Glu Thr Asn
 1100 1105 1110

Arg Val	Gly Ser Asn His Gly	Ile Asn Gln Asn Val	Ser Gln Ser
1115	1120	1125	
Leu Cys	Gln Glu Asp Asp Tyr	Glu Asp Asp Lys Pro	Thr Asn Tyr
1130	1135	1140	
Ser Glu	Arg Tyr Ser Glu Glu	Glu Gln His Glu Glu	Glu Glu Arg
1145	1150	1155	
Pro Thr	Asn Tyr Ser Ile Lys	Tyr Asn Glu Glu Lys	Arg His Val
1160	1165	1170	
Asp Gln	Pro Ile Asp Tyr Ser	Leu Lys Tyr Ala Thr	Asp Ile Pro
1175	1180	1185	
Ser Ser	Gln Lys Gln Ser Phe	Ser Phe Ser Lys Ser	Ser Ser Gly
1190	1195	1200	
Gln Ser	Ser Lys Thr Glu His	Met Ser Ser Ser Ser	Glu Asn Thr
1205	1210	1215	
Ser Thr	Pro Ser Ser Asn Ala	Lys Arg Gln Asn Gln	Leu His Pro
1220	1225	1230	
Ser Ser	Ala Gln Ser Arg Ser	Gly Gln Pro Gln Lys	Ala Ala Thr
1235	1240	1245	
Cys Lys	Val Ser Ser Ile Asn	Gln Glu Thr Ile Gln	Thr Tyr Cys
1250	1255	1260	
Val Glu	Asp Thr Pro Ile Cys	Phe Ser Arg Cys Ser	Ser Leu Ser
1265	1270	1275	
Ser Leu	Ser Ser Ala Glu Asp	Glu Ile Gly Cys Asn	Gln Thr Thr
1280	1285	1290	
Gln Glu	Ala Asp Ser Ala Asn	Thr Leu Gln Ile Ala	Glu Ile Lys
1295	1300	1305	
Glu Lys	Ile Gly Thr Arg Ser	Ala Glu Asp Pro Val	Ser Glu Val
1310	1315	1320	
Pro Ala	Val Ser Gln His Pro	Arg Thr Lys Ser Ser	Arg Leu Gln
1325	1330	1335	
Gly Ser	Ser Leu Ser Ser Glu	Ser Ala Arg His Lys	Ala Val Glu

1340	1345	1350
Phe Ser Ser Gly Ala Lys Ser Pro Ser Lys Ser Gly Ala Gln Thr		
1355	1360	1365
Pro Lys Ser Pro Pro Glu His Tyr Val Gln Glu Thr Pro Leu Met		
1370	1375	1380
Phe Ser Arg Cys Thr Ser Val Ser Ser Leu Asp Ser Phe Glu Ser		
1385	1390	1395
Arg Ser Ile Ala Ser Ser Val Gln Ser Glu Pro Cys Ser Gly Met		
1400	1405	1410
Val Ser Gly Ile Ile Ser Pro Ser Asp Leu Pro Asp Ser Pro Gly		
1415	1420	1425
Gln Thr Met Pro Pro Ser Arg Ser Lys Thr Pro Pro Pro Pro Pro		
1430	1435	1440
Gln Thr Ala Gln Thr Lys Arg Glu Val Pro Lys Asn Lys Ala Pro		
1445	1450	1455
Thr Ala Glu Lys Arg Glu Ser Gly Pro Lys Gln Ala Ala Val Asn		
1460	1465	1470
Ala Ala Val Gln Arg Val Gln Val Leu Pro Asp Ala Asp Thr Leu		
1475	1480	1485
Leu His Phe Ala Thr Glu Ser Thr Pro Asp Gly Phe Ser Cys Ser		
1490	1495	1500
Ser Ser Leu Ser Ala Leu Ser Leu Asp Glu Pro Phe Ile Gln Lys		
1505	1510	1515
Asp Val Glu Leu Arg Ile Met Pro Pro Val Gln Glu Asn Asp Asn		
1520	1525	1530
Gly Asn Glu Thr Glu Ser Glu Gln Pro Lys Glu Ser Asn Glu Asn		
1535	1540	1545
Gln Glu Lys Glu Ala Glu Lys Thr Ile Asp Ser Glu Lys Asp Leu		
1550	1555	1560
Leu Asp Asp Ser Asp Asp Asp Asp Ile Glu Ile Leu Glu Glu Cys		
1565	1570	1575

Ile Ile Ser Ala Met Pro Thr Lys Ser Ser Arg Lys Ala Lys Lys
1580 1585 1590

Pro Ala Gln Thr Ala Ser Lys Leu Pro Pro Pro Val Ala Arg Lys
1595 1600 1605

Pro Ser Gln Leu Pro Val Tyr Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Arg
1610 1615 1620

Leu Gln Pro Gln Lys His Val Ser Phe Thr Pro Gly Asp Asp Met
1625 1630 1635

Pro Arg Val Tyr Cys Val Glu Gly Thr Pro Ile Asn Phe Ser Thr
1640 1645 1650

Ala Thr Ser Leu Ser Asp Leu Thr Ile Glu Ser Pro Pro Asn Glu
1655 1660 1665

Leu Ala Ala Gly Glu Gly Val Arg Gly Gly Ala Gln Ser Gly Glu
1670 1675 1680

Phe Glu Lys Arg Asp Thr Ile Pro Thr Glu Gly Arg Ser Thr Asp
1685 1690 1695

Glu Ala Gln Gly Gly Lys Thr Ser Ser Val Thr Ile Pro Glu Leu
1700 1705 1710

Asp Asp Asn Lys Ala Glu Glu Gly Asp Ile Leu Ala Glu Cys Ile
1715 1720 1725

Asn Ser Ala Met Pro Lys Gly Lys Ser His Lys Pro Phe Arg Val
1730 1735 1740

Lys Lys Ile Met Asp Gln Val Gln Gln Ala Ser Ala Ser Ser Ser
1745 1750 1755

Ala Pro Asn Lys Asn Gln Leu Asp Gly Lys Lys Lys Lys Pro Thr
1760 1765 1770

Ser Pro Val Lys Pro Ile Pro Gln Asn Thr Glu Tyr Arg Thr Arg
1775 1780 1785

Val Arg Lys Asn Ala Asp Ser Lys Asn Asn Leu Asn Ala Glu Arg
1790 1795 1800

Val Phe Ser Asp Asn Lys Asp Ser Lys Lys Gln Asn Leu Lys Asn

1805	1810	1815
Asn Ser Lys Val Phe Asn Asp Lys Leu Pro Asn Asn Glu Asp Arg		
1820	1825	1830
Val Arg Gly Ser Phe Ala Phe Asp Ser Pro His His Tyr Thr Pro		
1835	1840	1845
Ile Glu Gly Thr Pro Tyr Cys Phe Ser Arg Asn Asp Ser Leu Ser		
1850	1855	1860
Ser Leu Asp Phe Asp Asp Asp Asp Val Asp Leu Ser Arg Glu Lys		
1865	1870	1875
Ala Glu Leu Arg Lys Ala Lys Glu Asn Lys Glu Ser Glu Ala Lys		
1880	1885	1890
Val Thr Ser His Thr Glu Leu Thr Ser Asn Gln Gln Ser Ala Asn		
1895	1900	1905
Lys Thr Gln Ala Ile Ala Lys Gln Pro Ile Asn Arg Gly Gln Pro		
1910	1915	1920
Lys Pro Ile Leu Gln Lys Gln Ser Thr Phe Pro Gln Ser Ser Lys		
1925	1930	1935
Asp Ile Pro Asp Arg Gly Ala Ala Thr Asp Glu Lys Leu Gln Asn		
1940	1945	1950
Phe Ala Ile Glu Asn Thr Pro Val Cys Phe Ser His Asn Ser Ser		
1955	1960	1965
Leu Ser Ser Leu Ser Asp Ile Asp Gln Glu Asn Asn Asn Lys Glu		
1970	1975	1980
Asn Glu Pro Ile Lys Glu Thr Glu Pro Pro Asp Ser Gln Gly Glu		
1985	1990	1995
Pro Ser Lys Pro Gln Ala Ser Gly Tyr Ala Pro Lys Ser Phe His		
2000	2005	2010
Val Glu Asp Thr Pro Val Cys Phe Ser Arg Asn Ser Ser Leu Ser		
2015	2020	2025
Ser Leu Ser Ile Asp Ser Glu Asp Asp Leu Leu Gln Glu Cys Ile		
2030	2035	2040

Ser Ser Ala Met Pro Lys Lys Lys Lys Pro Ser Arg Leu Lys Gly
2045 2050 2055

Asp Asn Glu Lys His Ser Pro Arg Asn Met Gly Gly Ile Leu Gly
2060 2065 2070

Glu Asp Leu Thr Leu Asp Leu Lys Asp Ile Gln Arg Pro Asp Ser
2075 2080 2085

Glu His Gly Leu Ser Pro Asp Ser Glu Asn Phe Asp Trp Lys Ala
2090 2095 2100

Ile Gln Glu Gly Ala Asn Ser Ile Val Ser Ser Leu His Gln Ala
2105 2110 2115

Ala Ala Ala Ala Cys Leu Ser Arg Gln Ala Ser Ser Asp Ser Asp
2120 2125 2130

Ser Ile Leu Ser Leu Lys Ser Gly Ile Ser Leu Gly Ser Pro Phe
2135 2140 2145

His Leu Thr Pro Asp Gln Glu Glu Lys Pro Phe Thr Ser Asn Lys
2150 2155 2160

Gly Pro Arg Ile Leu Lys Pro Gly Glu Lys Ser Thr Leu Glu Thr
2165 2170 2175

Lys Lys Ile Glu Ser Glu Ser Lys Gly Ile Lys Gly Gly Lys Lys
2180 2185 2190

Val Tyr Lys Ser Leu Ile Thr Gly Lys Val Arg Ser Asn Ser Glu
2195 2200 2205

Ile Ser Gly Gln Met Lys Gln Pro Leu Gln Ala Asn Met Pro Ser
2210 2215 2220

Ile Ser Arg Gly Arg Thr Met Ile His Ile Pro Gly Val Arg Asn
2225 2230 2235

Ser Ser Ser Ser Thr Ser Pro Val Ser Lys Lys Gly Pro Pro Leu
2240 2245 2250

Lys Thr Pro Ala Ser Lys Ser Pro Ser Glu Gly Gln Thr Ala Thr
2255 2260 2265

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

2270	2275	2280
Pro Val Ala Arg Gln Thr Ser	Gln Ile Gly Gly Ser	Ser Lys Ala
2285	2290	2295
Pro Ser Arg Ser Gly Ser Arg	Asp Ser Thr Pro Ser	Arg Pro Ala
2300	2305	2310
Gln Gln Pro Leu Ser Arg Pro	Ile Gln Ser Pro Gly	Arg Asn Ser
2315	2320	2325
Ile Ser Pro Gly Arg Asn Gly	Ile Ser Pro Pro Asn	Lys Leu Ser
2330	2335	2340
Gln Leu Pro Arg Thr Ser Ser	Pro Ser Thr Ala Ser	Thr Lys Ser
2345	2350	2355
Ser Gly Ser Gly Lys Met Ser	Tyr Thr Ser Pro Gly	Arg Gln Met
2360	2365	2370
Ser Gln Gln Asn Leu Thr Lys	Gln Thr Gly Leu Ser	Lys Asn Ala
2375	2380	2385
Ser Ser Ile Pro Arg Ser Glu	Ser Ala Ser Lys Gly	Leu Asn Gln
2390	2395	2400
Met Asn Asn Gly Asn Gly Ala	Asn Lys Lys Val Glu	Leu Ser Arg
2405	2410	2415
Met Ser Ser Thr Lys Ser Ser	Gly Ser Glu Ser Asp	Arg Ser Glu
2420	2425	2430
Arg Pro Val Leu Val Arg Gln	Ser Thr Phe Ile Lys	Glu Ala Pro
2435	2440	2445
Ser Pro Thr Leu Arg Arg Lys	Leu Glu Glu Ser Ala	Ser Phe Glu
2450	2455	2460
Ser Leu Ser Pro Ser Ser Arg	Pro Ala Ser Pro Thr	Arg Ser Gln
2465	2470	2475
Ala Gln Thr Pro Val Leu Ser	Pro Ser Leu Pro Asp	Met Ser Leu
2480	2485	2490
Ser Thr His Ser Ser Val Gln	Ala Gly Gly Trp Arg	Lys Leu Pro
2495	2500	2505

Pro Asn Leu Ser Pro Thr Ile Glu Tyr Asn Asp Gly Arg Pro Ala
2510 2515 2520

Lys Arg His Asp Ile Ala Arg Ser His Ser Glu Ser Pro Ser Arg
2525 2530 2535

Leu Pro Ile Asn Arg Ser Gly Thr Trp Lys Arg Glu His Ser Lys
2540 2545 2550

His Ser Ser Ser Leu Pro Arg Val Ser Thr Trp Arg Arg Thr Gly
2555 2560 2565

Ser Ser Ser Ser Ile Leu Ser Ala Ser Ser Glu Ser Ser Glu Lys
2570 2575 2580

Ala Lys Ser Glu Asp Glu Lys His Val Asn Ser Ile Ser Gly Thr
2585 2590 2595

Lys Gln Ser Lys Glu Asn Gln Val Ser Ala Lys Gly Thr Trp Arg
2600 2605 2610

Lys Ile Lys Glu Asn Glu Phe Ser Pro Thr Asn Ser Thr Ser Gln
2615 2620 2625

Thr Val Ser Ser Gly Ala Thr Asn Gly Ala Glu Ser Lys Thr Leu
2630 2635 2640

Ile Tyr Gln Met Ala Pro Ala Val Ser Lys Thr Glu Asp Val Trp
2645 2650 2655

Val Arg Ile Glu Asp Cys Pro Ile Asn Asn Pro Arg Ser Gly Arg
2660 2665 2670

Ser Pro Thr Gly Asn Thr Pro Pro Val Ile Asp Ser Val Ser Glu
2675 2680 2685

Lys Ala Asn Pro Asn Ile Lys Asp Ser Lys Asp Asn Gln Ala Lys
2690 2695 2700

Gln Asn Val Gly Asn Gly Ser Val Pro Met Arg Thr Val Gly Leu
2705 2710 2715

Glu Asn Arg Leu Asn Ser Phe Ile Gln Val Asp Ala Pro Asp Gln
2720 2725 2730

Lys Gly Thr Glu Ile Lys Pro Gly Gln Asn Asn Pro Val Pro Val

2735 2740 2745
 Ser Glu Thr Asn Glu Ser Ser Ile Val Glu Arg Thr Pro Phe Ser
 2750 2755 2760
 Ser Ser Ser Ser Ser Lys His Ser Ser Pro Ser Gly Thr Val Ala
 2765 2770 2775
 Ala Arg Val Thr Pro Phe Asn Tyr Asn Pro Ser Pro Arg Lys Ser
 2780 2785 2790

 Ser Ala Asp Ser Thr Ser Ala Arg Pro Ser Gln Ile Pro Thr Pro
 2795 2800 2805
 Val Asn Asn Asn Thr Lys Lys Arg Asp Ser Lys Thr Asp Ser Thr
 2810 2815 2820
 Glu Ser Ser Gly Thr Gln Ser Pro Lys Arg His Ser Gly Ser Tyr
 2825 2830 2835
 Leu Val Thr Ser Val
 2840
 <210> 17
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 Met Lys Ala Ala Val Leu Thr Leu Ala Val Leu Phe Leu Thr Gly Ser

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

 65 70 75 80
 Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp
 85 90 95

Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly Leu Arg Gln Glu Met Ser Lys
 100 105 110
 Asp Leu Glu Glu Val Lys Ala Lys Val Gln Pro Tyr Leu Asp Asp Phe
 115 120 125
 Gln Lys Lys Trp Gln Glu Glu Met Glu Leu Tyr Arg Gln Lys Val Glu
 130 135 140
 Pro Leu Arg Ala Glu Leu Gln Glu Gly Ala Arg Gln Lys Leu His Glu
 145 150 155 160
 Leu Gln Glu Lys Leu Ser Pro Leu Gly Glu Glu Met Arg Asp Arg Ala
 165 170 175
 Arg Ala His Val Asp Ala Leu Arg Thr His Leu Ala Pro Tyr Ser Asp
 180 185 190
 Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Glu Asn
 195 200 205
 Gly Gly Ala Arg Leu Ala Glu Tyr His Ala Lys Ala Thr Glu His Leu
 210 215 220
 Ser Thr Leu Ser Glu Lys Ala Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu Arg Gln
 225 230 235 240
 Gly Leu Leu Pro Val Leu Glu Ser Phe Lys Val Ser Phe Leu Ser Ala
 245 250 255
 Leu Glu Glu Tyr Thr Lys Lys Leu Asn Thr Gln
 260 265

<210> 18

<211> 83

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Arg Leu Phe Leu Ser Leu Pro Val Leu Val Val Val Leu Ser Ile
 1 5 10 15
 Val Leu Glu Gly Pro Ala Pro Ala Gln Gly Thr Pro Asp Val Ser Ser
 20 25 30
 Ala Leu Asp Lys Leu Lys Glu Phe Gly Asn Thr Leu Glu Asp Lys Ala

35 40 45
Arg Glu Leu Ile Ser Arg Ile Lys Gln Ser Glu Leu Ser Ala Lys Met

50 55 60
Arg Glu Trp Phe Ser Glu Thr Phe Gln Lys Val Lys Glu Lys Leu Lys
65 70 75 80
Ile Asp Ser

<210> 19

<211> 345

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Ile Ser Pro Val Leu Ile Leu Phe Ser Ser Phe Leu Cys His Val

1 5 10 15

Ala Ile Ala Gly Arg Thr Cys Pro Lys Pro Asp Asp Leu Pro Phe Ser

20 25 30

Thr Val Val Pro Leu Lys Thr Phe Tyr Glu Pro Gly Glu Glu Ile Thr

35 40 45

Tyr Ser Cys Lys Pro Gly Tyr Val Ser Arg Gly Gly Met Arg Lys Phe

50 55 60

Ile Cys Pro Leu Thr Gly Leu Trp Pro Ile Asn Thr Leu Lys Cys Thr

65 70 75 80

Pro Arg Val Cys Pro Phe Ala Gly Ile Leu Glu Asn Gly Ala Val Arg

85 90 95

Tyr Thr Thr Phe Glu Tyr Pro Asn Thr Ile Ser Phe Ser Cys Asn Thr

100 105 110

Gly Phe Tyr Leu Asn Gly Ala Asp Ser Ala Lys Cys Thr Glu Glu Gly

115 120 125

Lys Trp Ser Pro Glu Leu Pro Val Cys Ala Pro Ile Ile Cys Pro Pro

130 135 140

Pro Ser Ile Pro Thr Phe Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Pro Ser Ala

145 150 155 160
 Gly Asn Asn Ser Leu Tyr Arg Asp Thr Ala Val Phe Glu Cys Leu Pro
 165 170 175
 Gln His Ala Met Phe Gly Asn Asp Thr Ile Thr Cys Thr Thr His Gly
 180 185 190
 Asn Trp Thr Lys Leu Pro Glu Cys Arg Glu Val Lys Cys Pro Phe Pro
 195 200 205
 Ser Arg Pro Asp Asn Gly Phe Val Asn Tyr Pro Ala Lys Pro Thr Leu
 210 215 220

 Tyr Tyr Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Tyr Ser Leu
 225 230 235 240
 Asp Gly Pro Glu Glu Ile Glu Cys Thr Lys Leu Gly Asn Trp Ser Ala
 245 250 255
 Met Pro Ser Cys Lys Ala Ser Cys Lys Val Pro Val Lys Lys Ala Thr
 260 265 270
 Val Val Tyr Gln Gly Glu Arg Val Lys Ile Gln Glu Lys Phe Lys Asn
 275 280 285

 Gly Met Leu His Gly Asp Lys Val Ser Phe Phe Cys Lys Asn Lys Glu
 290 295 300
 Lys Lys Cys Ser Tyr Thr Glu Asp Ala Gln Cys Ile Asp Gly Thr Ile
 305 310 315 320
 Glu Val Pro Lys Cys Phe Lys Glu His Ser Ser Leu Ala Phe Trp Lys
 325 330 335
 Thr Asp Ala Ser Asp Val Lys Pro Cys
 340 345

 <210> 20
 <211> 204
 <212> PRT
 <213>
 > Homo sapiens
 <400> 20
 Met Ala Glu Gln Glu Pro Thr Ala Glu Gln Leu Ala Gln Ile Ala Ala

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

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

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

Glu Trp Asn Leu Thr Ile Lys Lys Asp Trp Lys Asp
 195 200

<210> 21

<211> 529

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Leu Gly Phe Val Gly Arg Val Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gly Ala
 1 5 10 15

Leu Arg Arg Leu Thr Pro Ser Ala Ser Leu Pro Pro Ala Gln Leu Leu
 20 25 30
 Leu Arg Ala Ala Pro Thr Ala Val His Pro Val Arg Asp Tyr Ala Ala
 35 40 45

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

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

 Ser Val Glu Gln Glu Ile Leu Val Thr Gly Ile Lys Val Val Asp Leu
 180 185 190
 Leu Ala Pro Tyr Ala Lys Gly Gly Lys Ile Gly Leu Phe Gly Gly Ala
 195 200 205
 Gly Val Gly Lys Thr Val Leu Ile Met Glu Leu Ile Asn Asn Val Ala
 210 215 220
 Lys Ala His Gly Gly Tyr Ser Val Phe Ala Gly Val Gly Glu Arg Thr
 225 230 235 240

 Arg Glu Gly Asn Asp Leu Tyr His Glu Met Ile Glu Ser Gly Val Ile
 245 250 255
 Asn Leu Lys Asp Ala Thr Ser Lys Val Ala Leu Val Tyr Gly Gln Met

260	265	270
Asn Glu Pro Pro Gly Ala Arg Ala Arg Val Ala Leu Thr Gly Leu Thr		
275	280	285
Val Ala Glu Tyr Phe Arg Asp Gln Glu Gly Gln Asp Val Leu Leu Phe		
290	295	300
Ile Asp Asn Ile Phe Arg Phe Thr Gln Ala Gly Ser Glu Val Ser Ala		
305	310	315
Leu Leu Gly Arg Ile Pro Ser Ala Val Gly Tyr Gln Pro Thr Leu Ala		
325	330	335
Thr Asp Met Gly Thr Met Gln Glu Arg Ile Thr Thr Thr Lys Lys Gly		
340	345	350
Ser Ile Thr Ser Val Gln Ala Ile Tyr Val Pro Ala Asp Asp Leu Thr		
355	360	365
Asp Pro Ala Pro Ala Thr Thr Phe Ala His Leu Asp Ala Thr Thr Val		
370	375	380
Leu Ser Arg Ala Ile Ala Glu Leu Gly Ile Tyr Pro Ala Val Asp Pro		
385	390	395
Leu Asp Ser Thr Ser Arg Ile Met Asp Pro Asn Ile Val Gly Ser Glu		
405	410	415
His Tyr Asp Val Ala Arg Gly Val Gln Lys Ile Leu Gln Asp Tyr Lys		
420	425	430
Ser Leu Gln Asp Ile Ile Ala Ile Leu Gly Met Asp Glu Leu Ser Glu		
435	440	445
Glu Asp Lys Leu Thr Val Ser Arg Ala Arg Lys Ile Gln Arg Phe Leu		
450	455	460
Ser Gln Pro Phe Gln Val Ala Glu Val Phe Thr Gly His Met Gly Lys		
465	470	475
Leu Val Pro Leu Lys Glu Thr Ile Lys Gly Phe Gln Gln Ile Leu Ala		
485	490	495
Gly Glu Tyr Asp His Leu Pro Glu Gln Ala Phe Tyr Met Val Gly Pro		
500	505	510

Ile Glu Glu Ala Val Ala Lys Ala Asp Lys Leu Ala Glu Glu His Ser
515 520 525

Ser

<210> 22

<211> 785

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Leu Pro Ala Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Ser Pro Asp Pro Ala

1 5 10 15

Pro Cys Gly Pro Ala Pro Pro Gly Asn Thr Lys Asp Ile Ile Met Ile

20 25 30

Tyr Glu Glu Asp Ala Glu Glu Trp Ala Leu Tyr Leu Thr Glu Val Phe

35 40 45

Leu His Val Val Lys Arg Glu Ala Ile Leu Leu Tyr Arg Leu Glu Asn

50 55 60

Phe Ser Phe Arg His Leu Glu Leu Leu Asn Leu Thr Ser Tyr Lys Cys

65 70 75 80

Lys Leu Leu Ile Leu Ser Asn Ser Leu Leu Arg Asp Leu Thr Pro Lys

85 90 95

Lys Cys Gln Phe Leu Glu Lys Ile Leu His Ser Pro Lys Ser Val Val

100 105 110

Thr Leu Leu Cys Gly Val Lys Ser Ser Asp Gln Leu Tyr Glu Leu Leu

115 120 125

Asn Ile Ser Gln Ser Arg Trp Glu Ile Ser Thr Glu Gln Glu Pro Glu

130 135 140

Asp Tyr Ile Ser Val Ile Gln Ser Ile Ile Phe Lys Asp Ser Glu Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Ile Ser Glu Arg Lys Glu Ile Glu Glu Leu Ser Glu Ala Ser Arg

180 185 190
 Asn Thr Ile Pro Leu Ala Val Val Leu Pro Thr Glu Ile Pro Cys Glu
 195 200 205
 Asn Pro Gly Glu Ile Phe Ile Ile Leu Arg Asp Glu Val Ile Gly Asp

 210 215 220
 Thr Val Glu Val Glu Phe Thr Ser Ser Asn Lys Arg Ile Arg Thr Arg
 225 230 235 240
 Pro Ala Leu Trp Asn Lys Lys Val Trp Cys Met Lys Ala Leu Glu Phe
 245 250 255
 Pro Ala Gly Ser Val His Val Asn Val Tyr Cys Asp Gly Ile Val Lys
 260 265 270
 Ala Thr Thr Lys Ile Lys Tyr Tyr Pro Thr Ala Lys Ala Lys Glu Cys

 275 280 285
 Leu Phe Arg Met Ala Asp Ser Gly Glu Ser Leu Cys Gln Asn Ser Ile
 290 295 300
 Glu Glu Leu Asp Gly Val Leu Thr Ser Ile Phe Lys His Glu Ile Pro
 305 310 315 320
 Tyr Tyr Glu Phe Gln Ser Leu Gln Thr Glu Ile Cys Ser Gln Asn Lys
 325 330 335
 Tyr Thr His Phe Lys Glu Leu Pro Thr Leu Leu His Cys Ala Ala Lys

 340 345 350
 Phe Gly Leu Lys Asn Leu Ala Ile His Leu Leu Gln Cys Ser Gly Ala
 355 360 365
 Thr Trp Ala Ser Lys Met Lys Asn Met Glu Gly Ser Asp Pro Ala His
 370 375 380
 Ile Ala Glu Arg His Gly His Lys Glu Leu Lys Lys Ile Phe Glu Asp
 385 390 395 400
 Phe Ser Ile Gln Glu Ile Asp Ile Asn Asn Glu Gln Glu Asn Asp Tyr

 405 410 415
 Glu Glu Asp Ile Ala Ser Phe Ser Thr Tyr Ile Pro Ser Thr Gln Asn
 420 425 430

Pro Ala Phe His His Glu Ser Arg Lys Thr Tyr Gly Gln Ser Ala Asp
435 440 445

Gly Ala Glu Ala Asn Glu Met Glu Gly Glu Gly Lys Gln Asn Gly Ser
450 455 460

Gly Met Glu Thr Lys His Ser Pro Leu Glu Val Gly Ser Glu Ser Ser

465 470 475 480

Glu Asp Gln Tyr Asp Asp Leu Tyr Val Phe Ile Pro Gly Ala Asp Pro
485 490 495

Glu Asn Asn Ser Gln Glu Pro Leu Met Ser Ser Arg Pro Pro Leu Pro
500 505 510

Pro Pro Arg Pro Val Ala Asn Ala Phe Gln Leu Glu Arg Pro His Phe
515 520 525

Thr Leu Pro Gly Thr Met Val Glu Gly Gln Met Glu Arg Ser Gln Asn

530 535 540

Trp Gly His Pro Gly Val Arg Gln Glu Thr Gly Asp Glu Pro Lys Gly
545 550 555 560

Glu Lys Glu Lys Lys Glu Glu Glu Lys Glu Gln Glu Glu Glu Asp
565 570 575

Pro Tyr Thr Phe Ala Glu Ile Asp Asp Ser Glu Tyr Asp Met Ile Leu
580 585 590

Ala Asn Leu Ser Ile Lys Lys Lys Thr Gly Ser Arg Ser Phe Ile Ile

595 600 605

Asn Arg Pro Pro Ala Pro Thr Pro Arg Pro Thr Ser Ile Pro Pro Lys
610 615 620

Glu Glu Thr Thr Pro Tyr Ile Ala Gln Val Phe Gln Gln Lys Thr Ala
625 630 635 640

Arg Arg Gln Ser Asp Asp Asp Lys Phe Cys Gly Leu Pro Lys Lys Gln
645 650 655

Asp Arg Ala Arg Ile Glu Ser Pro Ala Phe Ser Thr Leu Arg Gly Cys

660 665 670

Leu Thr Asp Gly Gln Glu Glu Leu Ile Leu Leu Gln Glu Lys Val Lys

675 680 685
 Asn Gly Lys Met Ser Met Asp Glu Ala Leu Glu Lys Phe Lys His Trp
 690 695 700
 Gln Met Gly Lys Ser Gly Leu Glu Met Ile Gln Gln Glu Lys Leu Arg
 705 710 715 720
 Gln Leu Arg Asp Cys Ile Ile Gly Lys Arg Pro Glu Glu Glu Asn Val

725 730 735
 Tyr Asn Lys Leu Thr Ile Val His His Pro Gly Gly Lys Glu Thr Ala
 740 745 750
 His Asn Glu Asn Lys Phe Tyr Asn Val His Phe Ser Asn Lys Leu Pro
 755 760 765
 Ala Arg Pro Gln Val Glu Lys Glu Phe Gly Phe Cys Cys Lys Lys Asp
 770 775 780

His

785

<210> 23

<211> 657

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

Gly Glu Val Lys Cys Ile Lys Phe Ser Leu Glu Asn Lys Ile Leu Ala
 65 70 75 80
 Val Gln Arg Thr Ser Lys Thr Val Asp Phe Cys Asn Phe Ile Pro Asp
 85 90 95

Asn Ser Gln Leu Glu Tyr Thr Gln Glu Cys Lys Thr Lys Asn Ala Asn
100 105 110

Ile Leu Gly Phe Cys Trp Thr Ser Ser Thr Glu Ile Val Phe Ile Thr
115 120 125

Asp Gln Gly Ile Glu Phe Tyr Gln Val Leu Pro Glu Lys Arg Ser Leu
130 135 140

Lys Leu Leu Lys Ser His Asn Leu Asn Val Asn Trp Tyr Met Tyr Cys
145 150 155 160

Pro Glu Ser Ala Val Ile Leu Leu Ser Thr Thr Val Leu Glu Asn Val
165 170 175

Leu Gln Pro Phe His Phe Arg Ala Gly Thr Met Ser Lys Leu Pro Lys
180 185 190

Phe Glu Ile Glu Leu Pro Ala Ala Pro Lys Ser Thr Lys Pro Ser Leu
195 200 205

Ser Glu Arg Asp Ile Ala Met Ala Thr Ile Tyr Gly Gln Leu Tyr Val
210 215 220

Leu Phe Leu Arg His His Ser Arg Thr Ser Asn Ser Thr Gly Ala Glu
225 230 235 240

Val Val Leu Tyr His Leu Pro Arg Glu Gly Ala Cys Lys Lys Met His
245 250 255

Ile Leu Lys Leu Asn Arg Thr Gly Lys Phe Ala Leu Asn Val Val Asp
260 265 270

Asn Leu Val Val Val His His Gln Asp Thr Glu Thr Ser Val Ile Phe
275 280 285

Asp Ile Lys Leu Arg Gly Glu Phe Asp Gly Ser Val Thr Phe His His
290 295 300

Pro Val Leu Pro Ala Arg Ser Ile Gln Pro Tyr Gln Ile Pro Ile Thr
305 310 315 320

Gly Pro Ala Ala Val Thr Ser Gln Ser Pro Val Pro Cys Lys Leu Tyr
325 330 335

Ser Ser Ser Trp Ile Val Phe Gln Pro Asp Ile Ile Ile Ser Ala Ser

340 345 350
 Gln Gly Tyr Leu Trp Asn Leu Gln Val Lys Leu Glu Pro Ile Val Asn
 355 360 365
 Leu Leu Pro Asp Lys Gly Arg Leu Met Asp Phe Leu Leu Gln Arg Lys
 370 375 380

 Glu Cys Lys Met Val Ile Leu Ser Val Cys Ser Gln Met Leu Ser Glu
 385 390 395 400
 Ser Asp Arg Ala Ser Leu Pro Val Ile Ala Thr Val Phe Asp Lys Leu
 405 410 415
 Asn His Glu Tyr Lys Lys Tyr Leu Asp Ala Glu Gln Ser Tyr Ala Met
 420 425 430
 Ala Val Glu Ala Gly Gln Ser Arg Ser Ser Pro Leu Leu Lys Arg Pro
 435 440 445

 Val Arg Thr Gln Ala Val Leu Asp Gln Ser Asp Val Tyr Thr His Val
 450 455 460
 Leu Ser Ala Phe Val Glu Lys Lys Glu Met Pro His Lys Phe Val Ile
 465 470 475 480
 Ala Val Leu Met Glu Tyr Ile Arg Ser Leu Asn Gln Phe Gln Ile Ala
 485 490 495
 Val Gln His Tyr Leu His Glu Leu Val Ile Lys Thr Leu Val Gln His
 500 505 510

 Asn Leu Phe Tyr Met Leu His Gln Phe Leu Gln Tyr His Val Leu Ser
 515 520 525
 Asp Ser Lys Pro Leu Ala Cys Leu Leu Leu Ser Leu Glu Ser Phe Tyr
 530 535 540
 Pro Pro Ala His Gln Leu Ser Leu Asp Met Leu Lys Arg Leu Ser Thr
 545 550 555 560
 Ala Asn Asp Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Ser Lys His Gln Val Leu
 565 570 575

 Ala Ala Leu Arg Phe Ile Arg Gly Ile Gly Gly His Asp Asn Ile Ser
 580 585 590

Ala Arg Lys Phe Leu Asp Ala Ala Lys Gln Thr Glu Asp Asn Met Leu
595 600 605
Phe Tyr Thr Ile Phe Arg Phe Phe Glu Gln Arg Asn Gln Arg Leu Arg
610 615 620
Gly Ser Pro Asn Phe Thr Pro Gly Glu His Cys Glu Glu His Val Ala
625 630 635 640

Phe Phe Lys Gln Ile Phe Gly Asp Gln Ala Leu Met Arg Pro Thr Thr
645 650 655
Phe

<210> 24

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Pro Ser Ser Thr Leu Thr Cys Lys Pro Phe Asp Leu Lys Gln Arg
1 5 10 15
Ser Ser Arg Arg Gly Pro Lys Ser Thr Ala Ser Ala Ser Pro Arg Ser
20 25 30
Cys Leu Lys Pro Ser Cys Gly Lys Gln Val Cys Leu Leu Leu Ser Val

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

100 105 110
Ser Val Val Leu Pro Ala Ser Asn His Lys Thr Lys Gly Gln
115 120 125

<210> 25

<211> 1663

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Thr His

1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn

20 25 30

Ile Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp

35 40 45

Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly

50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr

65 70 75 80

Asn His Met Gly Asn Val Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe

85 90 95

Lys Ser Glu Lys Gly Arg Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe

100 105 110

Gly Thr Gln Val Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly

115 120 125

Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr

130 135 140

Val Leu Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly

145 150 155 160

Arg Thr Val Met Val Asn Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys

165 170 175

Gln Asp Ser Leu Ser Ser Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser

180 185 190

Trp Asp Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala

195 200 205

Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val

210	215	220	
Lys Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu			
225	230	235	240
Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr			
	245	250	255
Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile			
	260	265	270
Phe Gly Ile Gln Asp Gly Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu			
	275	280	285
Lys Arg Ile Pro Ile Glu Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg			
	290	295	300
Lys Val Leu Leu Asp Gly Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val			
305	310	315	320
Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser			
	325	330	335
Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro			
	340	345	350
Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met			
	355	360	365
Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala			
	370	375	380
Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu			
385	390	395	400
Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser			
	405	410	415
Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser			
	420	425	430
Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr			
	435	440	445
Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu			
	450	455	460

Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465 470 475 480

Arg Ala His Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
485 490 495

Lys Gly Arg Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
500 505 510

Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser
515 520 525

Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg
530 535 540

Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545 550 555 560

Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val
565 570 575

Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg
580 585 590

Val Val Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
595 600 605

Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
610 615 620

Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625 630 635 640

Asp Ala Gly Leu Thr Phe Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln
645 650 655

Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
660 665 670

Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro Lys
675 680 685

Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg
690 695 700

Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala Cys

705	710	715	720
Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg			
	725	730	735
Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp			
	740	745	750
Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro			
	755	760	765
Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys Asn			
	770	775	780
Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr			
785	790	795	800
Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys			
	805	810	815
Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp			
	820	825	830
Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg			
	835	840	845
Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val			
	850	855	860
Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys Arg			
865	870	875	880
Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val			
	885	890	895
Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val			
	900	905	910
Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser			
	915	920	925
Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val			
	930	935	940
Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu			
945	950	955	960

Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser			
	965	970	975
Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu			
	980	985	990
Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser			
	995	1000	1005
Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile			
	1010	1015	1020
Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly			
	1025	1030	1035
Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr			
	1040	1045	1050
Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala			
	1055	1060	1065
Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val			
	1070	1075	1080
Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln			
	1085	1090	1095
Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys			
	1100	1105	1110
Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu			
	1115	1120	1125
Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu			
	1130	1135	1140
Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys			
	1145	1150	1155
Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly			
	1160	1165	1170
Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr			
	1175	1180	1185
Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys			

1190	1195	1200
Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe	Leu Thr Thr Ala Lys	Asp Lys Asn
1205	1210	1215
Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys	Gln Leu Tyr Asn Val	Glu Ala Thr
1220	1225	1230
Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu	Leu Gln Leu Lys Asp	Phe Asp Phe
1235	1240	1245
Val Pro Pro Val Val Arg Trp	Leu Asn Glu Gln Arg	Tyr Tyr Gly
1250	1255	1260
Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln	Ala Thr Phe Met Val	Phe Gln Ala
1265	1270	1275
Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp	Ala Pro Asp His Gln	Glu Leu Asn
1280	1285	1290
Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu	Pro Ser Arg Ser Ser	Lys Ile Thr
1295	1300	1305
His Arg Ile His Trp Glu Ser	Ala Ser Leu Leu Arg	Ser Glu Glu
1310	1315	1320
Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe	Thr Val Thr Ala Glu	Gly Lys Gly
1325	1330	1335
Gln Gly Thr Leu Ser Val Val	Thr Met Tyr His Ala	Lys Ala Lys
1340	1345	1350
Asp Gln Leu Thr Cys Asn Lys	Phe Asp Leu Lys Val	Thr Ile Lys
1355	1360	1365
Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys	Arg Pro Gln Asp Ala	Lys Asn Thr
1370	1375	1380
Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr	Arg Tyr Arg Gly Asp	Gln Asp Ala
1385	1390	1395
Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile	Ser Met Met Thr Gly	Phe Ala Pro
1400	1405	1410
Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln	Leu Ala Asn Gly Val	Asp Arg Tyr
1415	1420	1425

Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr
1430 1435 1440

Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys
1445 1450 1455

Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln
1460 1465 1470

Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser
1475 1480 1485

Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn
1490 1495 1500

Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys
1505 1510 1515

Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu
1520 1525 1530

Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg
1535 1540 1545

Leu Val Lys Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met
1550 1555 1560

Ala Ile Glu Gln Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val
1565 1570 1575

Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala
1580 1585 1590

Leu Lys Leu Glu Glu Lys Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser
1595 1600 1605

Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly
1610 1615 1620

Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln
1625 1630 1635

Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr
1640 1645 1650

Glu Ser Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn

1655 1660

<210> 26

<211> 559

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ser Ala Cys Arg Ser Phe Ala Val Ala Ile Cys Ile Leu Glu Ile

1 5 10 15

Ser Ile Leu Thr Ala Gln Tyr Thr Thr Ser Tyr Asp Pro Glu Leu Thr

 20 25 30

Glu Ser Ser Gly Ser Ala Ser His Ile Asp Cys Arg Met Ser Pro Trp

 35 40 45

Ser Glu Trp Ser Gln Cys Asp Pro Cys Leu Arg Gln Met Phe Arg Ser

50 55 60

Arg Ser Ile Glu Val Phe Gly Gln Phe Asn Gly Lys Arg Cys Thr Asp

65 70 75 80

Ala Val Gly Asp Arg Arg Gln Cys Val Pro Thr Glu Pro Cys Glu Asp

 85 90 95

Ala Glu Asp Asp Cys Gly Asn Asp Phe Gln Cys Ser Thr Gly Arg Cys

 100 105 110

Ile Lys Met Arg Leu Arg Cys Asn Gly Asp Asn Asp Cys Gly Asp Phe

115 120 125

Ser Asp Glu Asp Asp Cys Glu Ser Glu Pro Arg Pro Pro Cys Arg Asp

130 135 140

Arg Val Val Glu Glu Ser Glu Leu Ala Arg Thr Ala Gly Tyr Gly Ile

145 150 155 160

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

 165 170 175

Tyr Asn Gly Leu Cys Asn Arg Asp Arg Asp Gly Asn Thr Leu Thr Tyr

180 185 190

Tyr Arg Arg Pro Trp Asn Val Ala Ser Leu Ile Tyr Glu Thr Lys Gly

195 200 205

Glu Lys Asn Phe Arg Thr Glu His Tyr Glu Glu Gln Ile Glu Ala Phe
 210 215 220
 Lys Ser Ile Ile Gln Glu Lys Thr Ser Asn Phe Asn Ala Ala Ile Ser
 225 230 235 240

 Leu Lys Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asn Lys Ala Glu Gln Cys Cys Glu
 245 250 255
 Glu Thr Ala Ser Ser Ile Ser Leu His Gly Lys Gly Ser Phe Arg Phe
 260 265 270
 Ser Tyr Ser Lys Asn Glu Thr Tyr Gln Leu Phe Leu Ser Tyr Ser Ser
 275 280 285
 Lys Lys Glu Lys Met Phe Leu His Val Lys Gly Glu Ile His Leu Gly
 290 295 300

 Arg Phe Val Met Arg Asn Arg Asp Val Val Leu Thr Thr Thr Phe Val
 305 310 315 320
 Asp Asp Ile Lys Ala Leu Pro Thr Thr Tyr Glu Lys Gly Glu Tyr Phe
 325 330 335
 Ala Phe Leu Glu Thr Tyr Gly Thr His Tyr Ser Ser Ser Gly Ser Leu
 340 345 350
 Gly Gly Leu Tyr Glu Leu Ile Tyr Val Leu Asp Lys Ala Ser Met Lys
 355 360 365

 Arg Lys Gly Val Glu Leu Lys Asp Ile Lys Arg Cys Leu Gly Tyr His
 370 375 380
 Leu Asp Val Ser Leu Ala Phe Ser Glu Ile Ser Val Gly Ala Glu Phe
 385 390 395 400
 Asn Lys Asp Asp Cys Val Lys Arg Gly Glu Gly Arg Ala Val Asn Ile
 405 410 415
 Thr Ser Glu Asn Leu Ile Asp Asp Val Val Ser Leu Ile Arg Gly Gly
 420 425 430

 Thr Arg Lys Tyr Ala Phe Glu Leu Lys Glu Lys Leu Leu Arg Gly Thr
 435 440 445
 Val Ile Asp Val Thr Asp Phe Val Asn Trp Ala Ser Ser Ile Asn Asp

450 455 460
Ala Pro Val Leu Ile Ser Gln Lys Leu Ser Pro Ile Tyr Asn Leu Val
465 470 475 480
Pro Val Lys Met Lys Asn Ala His Leu Lys Lys Gln Asn Leu Glu Arg
485 490 495

Ala Ile Glu Asp Tyr Ile Asn Glu Phe Ser Val Arg Lys Cys His Thr
500 505 510
Cys Gln Asn Gly Gly Thr Val Ile Leu Met Asp Gly Lys Cys Leu Cys
515 520 525
Ala Cys Pro Phe Lys Phe Glu Gly Ile Ala Cys Glu Ile Ser Lys Gln
530 535 540
Lys Ile Ser Glu Gly Leu Pro Ala Leu Glu Phe Pro Asn Glu Lys
545 550 555

<210> 27

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

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

Val Lys Tyr Ser Ala Glu Leu His Val Ala His Trp Asn Ser Ala Lys

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

180 185 190
Trp Thr Tyr Pro Gly Ser Leu Thr His Pro Pro Leu Tyr Glu Ser Val
195 200 205
Thr Trp Ile Ile Cys Lys Glu Ser Ile Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu
210 215 220
Ala Gln Phe Arg Ser Leu Leu Ser Asn Val Glu Gly Asp Asn Ala Val
225 230 235 240
Pro Met Gln His Asn Asn Arg Pro Thr Gln Pro Leu Lys Gly Arg Thr

245 250 255
Val Arg Ala Ser Phe
260

<210> 28

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

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

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

Asn Phe Asp Pro Arg Gly Leu Leu Pro Glu Ser Leu Asp Tyr Trp Thr
180 185 190
Tyr Pro Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Leu Leu Glu Cys Val Thr Trp
195 200 205
Ile Val Leu Lys Glu Pro Ile Ser Val Ser Ser Glu Gln Val Leu Lys
210 215 220
Phe Arg Lys Leu Asn Phe Asn Gly Glu Gly Glu Pro Glu Glu Leu Met
225 230 235 240

Val Asp Asn Trp Arg Pro Ala Gln Pro Leu Lys Asn Arg Gln Ile Lys
245 250 255
Ala Ser Phe Lys
260
<210> 29
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
1 5 10 15
Ala Glu Pro Ala Val Tyr Phe Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly
20 25 30
Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu Ser Lys His Lys Ser Asp Phe Gly Lys
35 40 45
Phe Val Leu Ser Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Asp Glu Glu Lys Asp Lys
50 55 60
Gly Leu Gln Thr Ser Gln Asp Ala Arg Phe Tyr Ala Leu Ser Ala Ser
65 70 75 80
Phe Glu Pro Phe Ser Asn Lys Gly Gln Thr Leu Val Val Gln Phe Thr
85 90 95
Val Lys His Glu Gln Asn Ile Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Val Lys Leu
100 105 110
Phe Pro Asn Ser Leu Asp Gln Thr Asp Met His Gly Asp Ser Glu Tyr
115 120 125
Asn Ile Met Phe Gly Pro Asp Ile Cys Gly Pro Gly Thr Lys Lys Val
130 135 140
His Val Ile Phe Asn Tyr Lys Gly Lys Asn Val Leu Ile Asn Lys Asp
145 150 155 160
Ile Arg Cys Lys Asp Asp Glu Phe Thr His Leu Tyr Thr Leu Ile Val
165 170 175
Arg Pro Asp Asn Thr Tyr Glu Val Lys Ile Asp Asn Ser Gln Val Glu
180 185 190
Ser Gly Ser Leu Glu Asp Asp Trp Asp Phe Leu Pro Pro Lys Lys Ile
195 200 205
Lys Asp Pro Asp Ala Ser Lys Pro Glu Asp Trp Asp Glu Arg Ala Lys
210 215 220
Ile Asp Asp Pro Thr Asp Ser Lys Pro Glu Asp Trp Asp Lys Pro Glu
225 230 235 240

His Ile Pro Asp Pro Asp Ala Lys Lys Pro Glu Asp Trp Asp Glu Glu
245 250 255
Met Asp Gly Glu Trp Glu Pro Pro Val Ile Gln Asn Pro Glu Tyr Lys
260 265 270
Gly Glu Trp Lys Pro Arg Gln Ile Asp Asn Pro Asp Tyr Lys Gly Thr
275 280 285
Trp Ile His Pro Glu Ile Asp Asn Pro Glu Tyr Ser Pro Asp Pro Ser
290 295 300
Ile Tyr Ala Tyr Asp Asn Phe Gly Val Leu Gly Leu Asp Leu Trp Gln
305 310 315 320
Val Lys Ser Gly Thr Ile Phe Asp Asn Phe Leu Ile Thr Asn Asp Glu
325 330 335
Ala Tyr Ala Glu Glu Phe Gly Asn Glu Thr Trp Gly Val Thr Lys Ala
340 345 350
Ala Glu Lys Gln Met Lys Asp Lys Gln Asp Glu Glu Gln Arg Leu Lys
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Asp Lys Lys Arg Lys Glu Glu Glu Glu Ala Glu Asp
370 375 380
Lys Glu Asp Asp Glu Asp Lys Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp
385 390 395 400
Lys Glu Glu Asp Glu Glu Glu Asp Val Pro Gly Gln Ala Lys Asp Glu
405 410 415
Leu

<210> 30

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Tyr Thr Ala Ile Pro Gln Ser Gly Ser Pro Phe Pro Gly Ser Val
1 5 10 15
Gln Asp Pro Gly Leu His Val Trp Arg Val Glu Lys Leu Lys Pro Val

20	25	30
Pro Val Ala Gln Glu Asn Gln Gly Val Phe Phe Ser Gly Asp Ser Tyr		
35	40	45
Leu Val Leu His Asn Gly Pro Glu Glu Val Ser His Leu His Leu Trp		
50	55	60
Ile Gly Gln Gln Ser Ser Arg Asp Glu Gln Gly Ala Cys Ala Val Leu		
65	70	75
Ala Val His Leu Asn Thr Leu Leu Gly Glu Arg Pro Val Gln His Arg		
85	90	95
Glu Val Gln Gly Asn Glu Ser Asp Leu Phe Met Ser Tyr Phe Pro Arg		
100	105	110
Gly Leu Lys Tyr Gln Glu Gly Gly Val Glu Ser Ala Phe His Lys Thr		
115	120	125
Ser Thr Gly Ala Pro Ala Ala Ile Lys Lys Leu Tyr Gln Val Lys Gly		
130	135	140
Lys Lys Asn Ile Arg Ala Thr Glu Arg Ala Leu Asn Trp Asp Ser Phe		
145	150	155
Asn Thr Gly Asp Cys Phe Ile Leu Asp Leu Gly Gln Asn Ile Phe Ala		
165	170	175
Trp Cys Gly Gly Lys Ser Asn Ile Leu Glu Arg Asn Lys Ala Arg Asp		
180	185	190
Leu Ala Leu Ala Ile Arg Asp Ser Glu Arg Gln Gly Lys Ala Gln Val		
195	200	205
Glu Ile Val Thr Asp Gly Glu Glu Pro Ala Glu Met Ile Gln Val Leu		
210	215	220
Gly Pro Lys Pro Ala Leu Lys Glu Gly Asn Pro Glu Glu Asp Leu Thr		
225	230	235
Ala Asp Lys Ala Asn Ala Gln Ala Ala Ala Leu Tyr Lys Val Ser Asp		
245	250	255
Ala Thr Gly Gln Met Asn Leu Thr Lys Val Ala Asp Ser Ser Pro Phe		
260	265	270

Ala Leu Glu Leu Leu Ile Ser Asp Asp Cys Phe Val Leu Asp Asn Gly
 275 280 285
 Leu Cys Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Lys Gly Arg Lys Ala Asn Glu Lys
 290 295 300
 Glu Arg Gln Ala Ala Leu Gln Val Ala Glu Gly Phe Ile Ser Arg Met
 305 310 315 320

Gln Tyr Ala Pro Asn Thr Gln Val Glu Ile Leu Pro Gln Gly His Glu
 325 330 335
 Ser Pro Ile Phe Lys Gln Phe Phe Lys Asp Trp Lys
 340 345

<210> 31

<211> 80

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Gly Arg Ala Met Val Ala Arg Leu Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Leu Pro Thr Gln Ile Tyr Ser Ser Glu Thr Thr Thr Gly
 20 25 30

Thr Ser Ser Asn Ser Ser Gln Ser Thr Ser Asn Thr Gly Leu Ala Pro
 35 40 45
 Asn Pro Thr Asn Ala Thr Thr Lys Ala Ala Gly Gly Ala Leu Gln Ser
 50 55 60
 Thr Ala Ser Leu Phe Val Val Ser Leu Ser Leu Leu His Leu Tyr Ser
 65 70 75 80

<210> 32

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ala Val Glu Gly Gly Met Lys Cys Val Lys Phe Leu Leu Tyr Val
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Phe Cys Ala Cys Ala Val Gly Leu Ile Ala Val Gly
 20 25 30
 Val Gly Ala Gln Leu Val Leu Ser Gln Thr Ile Ile Gln Gly Ala Thr
 35 40 45
 Pro Gly Ser Leu Leu Pro Val Val Ile Ile Ala Val Gly Val Phe Leu
 50 55 60
 Phe Leu Val Ala Phe Val Gly Cys Cys Gly Ala Cys Lys Glu Asn Tyr

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

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

 195 200 205
 Ala Ala Leu Gly Ile Ala Phe Val Glu Val Leu Gly Ile Val Phe Ala
 210 215 220
 Cys Cys Leu Val Lys Ser Ile Arg Ser Gly Tyr Glu Val Met
 225 230 235
 <210> 33
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33

Met Ala Gln Lys Arg Pro Ala Cys Thr Leu Lys Pro Glu Cys Val Gln
1 5 10 15

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

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

Thr Gln

145

<210> 34

<211> 252

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly

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

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

180 185 190
Pro Gln Ala Leu Ala Pro Gly Arg Gly Pro Ser His Ser Ser Ala Phe
195 200 205
Ser Met Ser Pro Leu Ser Thr Ala Gln Ala Pro Leu Pro Asn Pro Arg
210 215 220
Thr Ala Ala Ser Ile Tyr Glu Glu Leu Leu Lys His Asp Thr Asn Ile
225 230 235 240
Tyr Cys Arg Met Asp His Lys Ala Glu Val Ala Ser

245 250
<210> 35
<211> 702
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35

Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15
Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30
Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly
50 55 60
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile
65 70 75 80
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95
Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile
100 105 110
Ile Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140
Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160
Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr
165 170 175
Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190
Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn
195 200 205
Asp Thr Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg
210 215 220
Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro
225 230 235 240
Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn

	245		250		255
Leu	Ser	Cys	His	Ala	Ala
			Ser	Asn	Pro
				Pro	Ala
				Gln	Tyr
				Ser	Trp
				Phe	
	260		265		270
Val	Asn	Gly	Thr	Phe	Gln
			Gln	Ser	Thr
				Gln	Glu
				Leu	Phe
				Ile	Pro
				Asn	
	275		280		285
Ile	Thr	Val	Asn	Asn	Ser
			Gly	Ser	Tyr
				Thr	Cys
				Gln	Ala
				His	Asn
				Ser	
	290		295		300
Asp	Thr	Gly	Leu	Asn	Arg
			Thr	Thr	Val
				Thr	Thr
				Ile	Thr
				Val	Tyr
				Ala	
305			310		315
					320
Glu	Pro	Pro	Lys	Pro	Phe
			Ile	Thr	Ser
				Asn	Asn
				Ser	Asn
				Pro	Val
				Glu	
	325		330		335
Asp	Glu	Asp	Ala	Val	Ala
			Leu	Thr	Cys
				Glu	Pro
				Glu	Ile
				Gln	Asn
				Thr	
	340		345		350
Thr	Tyr	Leu	Trp	Trp	Val
			Asn	Asn	Gln
				Ser	Leu
				Pro	Val
				Ser	Pro
				Arg	
	355		360		365
Leu	Gln	Leu	Ser	Asn	Asp
			Asn	Arg	Thr
				Leu	Thr
				Leu	Leu
				Ser	Val
				Thr	
	370		375		380
Arg	Asn	Asp	Val	Gly	Pro
			Tyr	Glu	Cys
				Gly	Ile
				Gln	Asn
				Lys	Leu
				Ser	
385			390		395
					400
Val	Asp	His	Ser	Asp	Pro
			Val	Ile	Leu
				Asn	Val
				Leu	Tyr
				Gly	Pro
				Asp	
	405		410		415
Asp	Pro	Thr	Ile	Ser	Pro
			Ser	Tyr	Thr
				Tyr	Tyr
				Arg	Pro
				Gly	Val
				Asn	
	420		425		430
Leu	Ser	Leu	Ser	Cys	His
				Ala	Ala
			Ser	Asn	Pro
				Pro	Ala
				Gln	Tyr
				Ser	
	435		440		445
Trp	Leu	Ile	Asp	Gly	Asn
			Ile	Gln	Gln
				His	Thr
				Gln	Glu
				Leu	Phe
				Ile	
	450		455		460
Ser	Asn	Ile	Thr	Glu	Lys
			Asn	Ser	Gly
				Leu	Tyr
				Thr	Cys
				Gln	Ala
				Asn	
465			470		475
					480
Asn	Ser	Ala	Ser	Gly	His
			Ser	Arg	Thr
				Thr	Val
				Lys	Thr
				Ile	Thr
				Val	
	485		490		495

Ser Ala Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro
500 505 510
Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln
515 520 525
Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser
530 535 540
Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn
545 550 555 560

Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser
565 570 575
Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly
580 585 590
Pro Asp Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
595 600 605
Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln
610 615 620

Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu
625 630 635 640
Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe
645 650 655
Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile
660 665 670
Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr
675 680 685

Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile
690 695 700

<210> 36

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Gly Pro Pro Ser Ala Pro Pro Cys Arg Leu His Val Pro Trp Lys

1 5 10 15
 Glu Val Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
 20 25 30
 Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
 35 40 45
 Lys Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly
 50 55 60
 Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val
 65 70 75 80
 Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
 85 90 95
 Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
 100 105 110
 Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
 115 120 125
 Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
 130 135 140
 Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
 145 150 155 160
 Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr
 165 170 175
 Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
 180 185 190
 Leu Ser Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn
 195 200 205
 Asp Ala Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn
 210 215 220
 Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro
 225 230 235 240
 Thr Ile Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn
 245 250 255

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe
260 265 270

Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
275 280 285

Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser
290 295 300

Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly
305 310 315 320

Ser Ala Pro Val Leu Ser Ala Val Ala Thr Val Gly Ile Thr Ile Gly
325 330 335

Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile
340

<210> 37

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Glu Met Phe Gln Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Met Gly

1 5 10 15
Gly Thr Trp Ala Ser Lys Glu Pro Leu Arg Pro Arg Cys Arg Pro Ile
20 25 30

Asn Ala Thr Leu Ala Val Glu Lys Glu Gly Cys Pro Val Cys Ile Thr
35 40 45

Val Asn Thr Thr Ile Cys Ala Gly Tyr Cys Pro Thr Met Thr Arg Val
50 55 60

Leu Gln Gly Val Leu Pro Ala Leu Pro Gln Val Val Cys Asn Tyr Arg

65 70 75 80
Asp Val Arg Phe Glu Ser Ile Arg Leu Pro Gly Cys Pro Arg Gly Val
85 90 95

Asn Pro Val Val Ser Tyr Ala Val Ala Leu Ser Cys Gln Cys Ala Leu
100 105 110

Cys Arg Arg Ser Thr Thr Asp Cys Gly Gly Pro Lys Asp His Pro Leu

115 120 125
 Thr Cys Asp Asp Pro Arg Phe Gln Asp Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro

 130 135 140
 Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr
 145 150 155 160
 Pro Ile Leu Pro Gln

 165

 <210> 38
 <211> 383
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val Leu Leu
 1 5 10 15
 Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser Trp Ser
 20 25 30

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp Ile Ala

180 185 190

Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr Asp Phe

195 200 205

His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Arg

210 215 220

Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp Tyr Ala

225 230 235 240

Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu Val Met

245 250 255

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

260 265 270

Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg Phe Thr

275 280 285

Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Arg

290 295 300

Gly Ala Thr Val His Arg Ile Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr Ala Thr

305 310 315 320

Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val Lys Ser

325 330 335

Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met Val Trp

340 345 350

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

355 360 365

Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala Thr

370 375 380

<210> 39

<211> 381

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Pro Phe Ser Asn Ser His Asn Ala Leu Lys Leu Arg Phe Pro Ala

1 5 10 15

Glu Asp Glu Phe Pro Asp Leu Ser Ala His Asn Asn His Met Ala Lys

20 25 30

Val Leu Thr Pro Glu Leu Tyr Ala Glu Leu Arg Ala Lys Ser Thr Pro

35 40 45

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Val Ile Gln Thr Gly Val Asp Asn Pro

50 55 60

Gly His Pro Tyr Ile Met Thr Val Gly Cys Val Ala Gly Asp Glu Glu

65 70 75 80

Ser Tyr Glu Val Phe Lys Asp Leu Phe Asp Pro Ile Ile Glu Asp Arg

85 90 95

His Gly Gly Tyr Lys Pro Ser Asp Glu His Lys Thr Asp Leu Asn Pro

100 105 110

Asp Asn Leu Gln Gly Gly Asp Asp Leu Asp Pro Asn Tyr Val Leu Ser

115 120 125

Ser Arg Val Arg Thr Gly Arg Ser Ile Arg Gly Phe Cys Leu Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Leu Ser Ser Leu Asp Gly Asp Leu Ala Gly Arg Tyr Tyr Ala Leu

165 170 175

Lys Ser Met Thr Glu Ala Glu Gln Gln Gln Leu Ile Asp Asp His Phe

180 185 190

Leu Phe Asp Lys Pro Val Ser Pro Leu Leu Leu Ala Ser Gly Met Ala

195 200 205

Arg Asp Trp Pro Asp Ala Arg Gly Ile Trp His Asn Asp Asn Lys Thr

210 215 220

Phe Leu Val Trp Val Asn Glu Glu Asp His Leu Arg Val Ile Ser Met
 225 230 235 240
 Gln Lys Gly Gly Asn Met Lys Glu Val Phe Thr Arg Phe Cys Thr Gly
 245 250 255
 Leu Thr Gln Ile Glu Thr Leu Phe Lys Ser Lys Asp Tyr Glu Phe Met
 260 265 270
 Trp Asn Pro His Leu Gly Tyr Ile Leu Thr Cys Pro Ser Asn Leu Gly

 275 280 285
 Thr Gly Leu Arg Ala Gly Val His Ile Lys Leu Pro Asn Leu Gly Lys
 290 295 300
 His Glu Lys Phe Ser Glu Val Leu Lys Arg Leu Arg Leu Gln Lys Arg
 305 310 315 320
 Gly Thr Gly Gly Val Asp Thr Ala Ala Val Gly Gly Val Phe Asp Val
 325 330 335
 Ser Asn Ala Asp Arg Leu Gly Phe Ser Glu Val Glu Leu Val Gln Met

 340 345 350
 Val Val Asp Gly Val Lys Leu Leu Ile Glu Met Glu Gln Arg Leu Glu
 355 360 365
 Gln Gly Gln Ala Ile Asp Asp Leu Met Pro Ala Gln Lys
 370 375 380

<210> 40

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Gly Leu Glu Lys Pro Gln Ser Lys Leu Glu Gly Gly Met His Pro
 1 5 10 15
 Gln Leu Ile Pro Ser Val Ile Ala Val Val Phe Ile Leu Leu Leu Ser

 20 25 30
 Val Cys Phe Ile Ala Ser Cys Leu Val Thr His His Asn Phe Ser Arg
 35 40 45
 Cys Lys Arg Gly Thr Gly Val His Lys Leu Glu His His Ala Lys Leu

50 55 60
 Lys Cys Ile Lys Glu Lys Ser Glu Leu Lys Ser Ala Glu Gly Ser Thr
 65 70 75 80
 Trp Asn Cys Cys Pro Ile Asp Trp Arg Ala Phe Gln Ser Asn Cys Tyr

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

 145 150 155 160
 Pro Phe Asn Pro Arg Arg Val Phe Trp His Lys Asn Glu Pro Asp Asn
 165 170 175
 Ser Gln Gly Glu Asn Cys Val Val Leu Val Tyr Asn Gln Asp Lys Trp
 180 185 190
 Ala Trp Asn Asp Val Pro Cys Asn Phe Glu Ala Ser Arg Ile Cys Lys
 195 200 205
 Ile Pro Gly Thr Thr Leu Asn
 210 215

<210> 41

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Met Lys Thr Leu Leu Leu Phe Val Gly Leu Leu Leu Thr Trp Glu
 1 5 10 15
 Ser Gly Gln Val Leu Gly Asp Gln Thr Val Ser Asp Asn Glu Leu Gln
 20 25 30
 Glu Met Ser Asn Gln Gly Ser Lys Tyr Val Asn Lys Glu Ile Gln Asn
 35 40 45

Ala Val Asn Gly Val Lys Gln Ile Lys Thr Leu Ile Glu Lys Thr Asn

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

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

180 185 190
 Asp Arg Phe Phe Thr Arg Glu Pro Gln Asp Thr Tyr His Tyr Leu Pro
 195 200 205
 Phe Ser Leu Pro His Arg Arg Pro His Phe Phe Phe Pro Lys Ser Arg
 210 215 220
 Ile Val Arg Ser Leu Met Pro Phe Ser Pro Tyr Glu Pro Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 His Ala Met Phe Gln Pro Phe Leu Glu Met Ile His Glu Ala Gln Gln

245 250 255
 Ala Met Asp Ile His Phe His Ser Pro Ala Phe Gln His Pro Pro Thr
 260 265 270
 Glu Phe Ile Arg Glu Gly Asp Asp Asp Arg Thr Val Cys Arg Glu Ile
 275 280 285
 Arg His Asn Ser Thr Gly Cys Leu Arg Met Lys Asp Gln Cys Asp Lys

290 295 300
 Cys Arg Glu Ile Leu Ser Val Asp Cys Ser Thr Asn Asn Pro Ser Gln

 305 310 315 320
 Ala Lys Leu Arg Arg Glu Leu Asp Glu Ser Leu Gln Val Ala Glu Arg

 325 330 335
 Leu Thr Arg Lys Tyr Asn Glu Leu Leu Lys Ser Tyr Gln Trp Lys Met

 340 345 350
 Leu Asn Thr Ser Ser Leu Leu Glu Gln Leu Asn Glu Gln Phe Asn Trp

 355 360 365
 Val Ser Arg Leu Ala Asn Leu Thr Gln Gly Glu Asp Gln Tyr Tyr Leu

 370 375 380
 Arg Val Thr Thr Val Ala Ser His Thr Ser Asp Ser Asp Val Pro Ser
 385 390 395 400
 Gly Val Thr Glu Val Val Val Lys Leu Phe Asp Ser Asp Pro Ile Thr

 405 410 415
 Val Thr Val Pro Val Glu Val Ser Arg Lys Asn Pro Lys Phe Met Glu

 420 425 430
 Thr Val Ala Glu Lys Ala Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Lys His Arg Glu

 435 440 445
 Glu

 <210> 42
 <211> 297
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 Met Ser Ser Ala His Phe Asn Arg Gly Pro Ala Tyr Gly Leu Ser Ala
 1 5 10 15
 Glu Val Lys Asn Lys Leu Ala Gln Lys Tyr Asp His Gln Arg Glu Gln

 20 25 30
 Glu Leu Arg Glu Trp Ile Glu Gly Val Thr Gly Arg Arg Ile Gly Asn

35	40	45
Asn Phe Met Asp Gly Leu Lys Asp Gly Ile Ile Leu Cys Glu Phe Ile		
50	55	60
Asn Lys Leu Gln Pro Gly Ser Val Lys Lys Ile Asn Glu Ser Thr Gln		
65	70	75
Asn Trp His Gln Leu Glu Asn Ile Gly Asn Phe Ile Lys Ala Ile Thr		
85	90	95
Lys Tyr Gly Val Lys Pro His Asp Ile Phe Glu Ala Asn Asp Leu Phe		
100	105	110
Glu Asn Thr Asn His Thr Gln Val Gln Ser Thr Leu Leu Ala Leu Ala		
115	120	125
Ser Met Ala Lys Thr Lys Gly Asn Lys Val Asn Val Gly Val Lys Tyr		
130	135	140
Ala Glu Lys Gln Glu Arg Lys Phe Glu Pro Gly Lys Leu Arg Glu Gly		
145	150	155
Arg Asn Ile Ile Gly Leu Gln Met Gly Thr Asn Lys Phe Ala Ser Gln		
165	170	175
Gln Gly Met Thr Ala Tyr Gly Thr Arg Arg His Leu Tyr Asp Pro Lys		
180	185	190
Leu Gly Thr Asp Gln Pro Leu Asp Gln Ala Thr Ile Ser Leu Gln Met		
195	200	205
Gly Thr Asn Lys Gly Ala Ser Gln Ala Gly Met Thr Ala Pro Gly Thr		
210	215	220
Lys Arg Gln Ile Phe Glu Pro Gly Leu Gly Met Glu His Cys Asp Thr		
225	230	235
Leu Asn Val Ser Leu Gln Met Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ser Gln Arg		
245	250	255
Gly Met Thr Val Tyr Gly Leu Pro Arg Gln Val Tyr Asp Pro Lys Tyr		
260	265	270
Cys Leu Thr Pro Glu Tyr Pro Glu Leu Gly Glu Pro Ala His Asn His		
275	280	285

His Ala His Asn Tyr Tyr Asn Ser Ala
290 295

<210> 43
<211> 474
<212> PRT
<213>
> Homo sapiens
<400> 43

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

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

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

Ser Lys Asp Lys Lys Val Arg Val Ile Asp Pro Arg Lys Gln Glu Ile
195 200 205

Val Ala Glu Lys Glu Lys Ala His Glu Gly Ala Arg Pro Met Arg Ala
210 215 220

Ile Phe Leu Ala Asp Gly Asn Val Phe Thr Thr Gly Phe Ser Arg Met
225 230 235 240

Ser Glu Arg Gln Leu Ala Leu Trp Asn Pro Lys Asn Met Gln Glu Pro
245 250 255

Ile Ala Leu His Glu Met Asp Thr Ser Asn Gly Val Leu Leu Pro Phe
260 265 270

Tyr Asp Pro Asp Thr Ser Ile Ile Tyr Leu Cys Gly Lys Gly Asp Ser
275 280 285

Ser Ile Arg Tyr Phe Glu Ile Thr Asp Glu Ser Pro Tyr Val His Tyr
290 295 300

Leu Asn Thr Phe Ser Ser Lys Glu Pro Gln Arg Gly Met Gly Tyr Met
305 310 315 320

Pro Lys Arg Gly Leu Asp Val Asn Lys Cys Glu Ile Ala Arg Phe Phe
325 330 335

Lys Leu His Glu Arg Lys Cys Glu Pro Ile Ile Met Thr Val Pro Arg
340 345 350

Lys Ser Asp Leu Phe Gln Asp Asp Leu Tyr Pro Asp Thr Ala Gly Pro
355 360 365

Glu Ala Ala Leu Glu Ala Glu Glu Trp Phe Glu Gly Lys Asn Ala Asp
370 375 380

Pro Ile Leu Ile Ser Leu Lys His Gly Tyr Ile Pro Gly Lys Asn Arg
385 390 395 400

Asp Leu Lys Val Val Lys Lys Asn Ile Leu Asp Ser Lys Pro Thr Ala
405 410 415

Asn Lys Lys Cys Asp Leu Ile Ser Ile Pro Lys Lys Thr Thr Asp Thr
420 425 430

Ala Ser Val Gln Asn Glu Ala Lys Leu Asp Glu Ile Leu Lys Glu Ile

435 440 445
 Lys Ser Ile Lys Asp Thr Ile Cys Asn Gln Asp Glu Arg Ile Ser Lys
 450 455 460
 Leu Glu Gln Gln Met Ala Lys Ile Ala Ala
 465 470
 <210> 44
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 44
 Met Glu Lys Leu Leu Cys Phe Leu Val Leu Thr Ser Leu Ser His Ala
 1 5 10 15
 Phe Gly Gln Thr Asp Met Ser Arg Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys Glu
 20 25 30

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

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

 Gly Gly Asn Phe Glu Gly Ser Gln Ser Leu Val Gly Asp Ile Gly Asn

165 170 175
Val Asn Met Trp Asp Phe Val Leu Ser Pro Asp Glu Ile Asn Thr Ile
180 185 190
Tyr Leu Gly Gly Pro Phe Ser Pro Asn Val Leu Asn Trp Arg Ala Leu
195 200 205
Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu Trp Pro
210 215 220

<210> 45

<211> 554

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

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

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
 165 170 175
 Glu Cys Ser Ser Gln Asp Val Val Thr Lys Pro Asp Cys Asn Cys Leu
 180 185 190
 Tyr Pro Lys Ala Ile Pro Ser Ser Asp Pro Ala Ser Val Ser Pro His
 195 200 205
 Gln Pro Leu Ala Pro Ser Met Ala Pro Val Ala Gly Leu Thr Trp Glu
 210 215 220
 Asp Ser Glu Gly Thr Glu Gly Ser Ser Leu Leu Pro Gly Glu Gln Pro
 225 230 235 240
 Leu His Thr Val Asp Pro Gly Ser Ala Lys Gln Arg Pro Pro Arg Ser
 245 250 255
 Thr Cys Gln Ser Phe Glu Pro Pro Glu Thr Pro Val Val Lys Asp Ser
 260 265 270
 Thr Ile Gly Gly Ser Pro Gln Pro Arg Pro Ser Val Gly Ala Phe Asn
 275 280 285
 Pro Gly Met Glu Asp Ile Leu Asp Ser Ala Met Gly Thr Asn Trp Val
 290 295 300
 Pro Glu Glu Ala Ser Gly Glu Ala Ser Glu Ile Pro Val Pro Gln Gly
 305 310 315 320
 Thr Glu Leu Ser Pro Ser Arg Pro Gly Gly Gly Ser Met Gln Thr Glu
 325 330 335
 Pro Ala Arg Pro Ser Asn Phe Leu Ser Ala Ser Ser Pro Leu Pro Ala
 340 345 350
 Ser Ala Lys Gly Gln Gln Pro Ala Asp Val Thr Gly Thr Ala Leu Pro
 355 360 365
 Arg Val Gly Pro Val Arg Pro Thr Gly Gln Asp Trp Asn His Thr Pro
 370 375 380
 Gln Lys Thr Asp His Pro Ser Ala Leu Leu Arg Asp Pro Pro Glu Pro
 385 390 395 400
 Gly Ser Pro Arg Ile Ser Ser Leu Arg Pro Gln Gly Leu Ser Asn Pro

405 410 415
Ser Thr Leu Ser Ala Gln Pro Gln Leu Ser Arg Ser His Ser Ser Gly

420 425 430
Ser Val Leu Pro Leu Gly Glu Leu Glu Gly Arg Arg Ser Thr Arg Asp

435 440 445
Arg Arg Ser Pro Ala Glu Pro Glu Gly Gly Pro Ala Ser Glu Gly Ala

450 455 460
Ala Arg Pro Leu Pro Arg Phe Asn Ser Val Pro Leu Thr Asp Thr Gly

465 470 475 480
His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser Phe Ser Pro Gln Leu Gln Glu Ser

485 490 495
Val Phe His Leu Leu Val Pro Ser Val Ile Leu Val Leu Leu Ala Val

500 505 510
Gly Gly Leu Leu Phe Tyr Arg Trp Arg Arg Arg Ser His Gln Glu Pro

515 520 525
Gln Arg Ala Asp Ser Pro Leu Glu Gln Pro Glu Gly Ser Pro Leu Thr

530 535 540
Gln Asp Asp Arg Gln Val Glu Leu Pro Val

545 550
<210> 46

<211> 781
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 46

Met Ala Thr Gln Ala Asp Leu Met Glu Leu Asp Met Ala Met Glu Pro

1 5 10 15
Asp Arg Lys Ala Ala Val Ser His Trp Gln Gln Gln Ser Tyr Leu Asp

20 25 30
Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Leu Ser Gly

35 40 45
Lys Gly Asn Pro Glu Glu Glu Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Tyr

50 55 60

Glu Trp Glu Gln Gly Phe Ser Gln Ser Phe Thr Gln Glu Gln Val Ala

65 70 75 80

Asp Ile Asp Gly Gln Tyr Ala Met Thr Arg Ala Gln Arg Val Arg Ala

85 90 95

Ala Met Phe Pro Glu Thr Leu Asp Glu Gly Met Gln Ile Pro Ser Thr

100 105 110

Gln Phe Asp Ala Ala His Pro Thr Asn Val Gln Arg Leu Ala Glu Pro

115 120 125

Ser Gln Met Leu Lys His Ala Val Val Asn Leu Ile Asn Tyr Gln Asp

130 135 140

Asp Ala Glu Leu Ala Thr Arg Ala Ile Pro Glu Leu Thr Lys Leu Leu

145 150 155 160

Asn Asp Glu Asp Gln Val Val Val Asn Lys Ala Ala Val Met Val His

165 170 175

Gln Leu Ser Lys Lys Glu Ala Ser Arg His Ala Ile Met Arg Ser Pro

180 185 190

Gln Met Val Ser Ala Ile Val Arg Thr Met Gln Asn Thr Asn Asp Val

195 200 205

Glu Thr Ala Arg Cys Thr Ala Gly Thr Leu His Asn Leu Ser His His

210 215 220

Arg Glu Gly Leu Leu Ala Ile Phe Lys Ser Gly Gly Ile Pro Ala Leu

225 230 235 240

Val Lys Met Leu Gly Ser Pro Val Asp Ser Val Leu Phe Tyr Ala Ile

245 250 255

Thr Thr Leu His Asn Leu Leu Leu His Gln Glu Gly Ala Lys Met Ala

260 265 270

Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln Lys Met Val Ala Leu Leu Asn Lys

275 280 285

Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile Thr Thr Asp Cys Leu Gln Ile Leu

290 295 300

Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys Leu Ile Ile Leu Ala Ser Gly Gly

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

 325 330 335
 Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser
 340 345 350
 Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu
 355 360 365
 His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr
 370 375 380
 Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala Thr Lys Gln Glu Gly Met Glu Gly

 385 390 395 400
 Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ile Asn Val
 405 410 415
 Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu Ser Asn Leu Thr Cys Asn Asn Tyr
 420 425 430
 Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln Val Gly Gly Ile Glu Ala Leu Val
 435 440 445
 Arg Thr Val Leu Arg Ala Gly Asp Arg Glu Asp Ile Thr Glu Pro Ala

 450 455 460
 Ile Cys Ala Leu Arg His Leu Thr Ser Arg His Gln Glu Ala Glu Met
 465 470 475 480
 Ala Gln Asn Ala Val Arg Leu His Tyr Gly Leu Pro Val Val Val Lys
 485 490 495
 Leu Leu His Pro Pro Ser His Trp Pro Leu Ile Lys Ala Thr Val Gly
 500 505 510
 Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys Pro Ala Asn His Ala Pro Leu Arg

 515 520 525
 Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu Val Gln Leu Leu Val Arg Ala His
 530 535 540
 Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser Met Gly Gly Thr Gln Gln Gln Phe
 545 550 555 560

Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala
565 570 575

Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly

580 585 590
Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val Gln Leu Leu Tyr Ser Pro Ile Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly Val Leu Cys Glu Leu Ala Gln Asp
610 615 620

Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu Ala Glu Gly Ala Thr Ala Pro Leu
625 630 635 640

Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn Glu Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ala

645 650 655
Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu Asp Lys Pro Gln Asp Tyr Lys Lys
660 665 670

Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser Ser Leu Phe Arg Thr Glu Pro Met
675 680 685

Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly
690 695 700

Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His

705 710 715 720
Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu
725 730 735

His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly
740 745 750

Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro
755 760 765

Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu

770 775 780

<210> 47

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Gln Pro Ser Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Leu Ala Ala

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ala Leu Val Arg Ile Pro Leu His Lys Phe Thr Ser Ile

20 25 30

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

35 40 45

Lys Gly Pro Val Ser Lys Tyr Ser Gln Ala Val Pro Ala Val Thr Glu

50 55 60

Gly Pro Ile Pro Glu Val Leu Lys Asn Tyr Met Asp Ala Gln Tyr Tyr

65 70 75 80

Gly Glu Ile Gly Ile Gly Thr Pro Pro Gln Cys Phe Thr Val Val Phe

85 90 95

Asp Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Ile His Cys Lys Leu

100 105 110

Leu Asp Ile Ala Cys Trp Ile His His Lys Tyr Asn Ser Asp Lys Ser

115 120 125

Ser Thr Tyr Val Lys Asn Gly Thr Ser Phe Asp Ile His Tyr Gly Ser

130 135 140

Gly Ser Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Gln Asp Thr Val Ser Val Pro Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Val Phe Gly Glu Ala Thr Lys Gln Pro Gly Ile Thr Phe Ile Ala

180 185 190

Ala Lys Phe Asp Gly Ile Leu Gly Met Ala Tyr Pro Arg Ile Ser Val

195 200 205

Asn Asn Val Leu Pro Val Phe Asp Asn Leu Met Gln Gln Lys Leu Val

210 215 220

Asp Gln Asn Ile Phe Ser Phe Tyr Leu Ser Arg Asp Pro Asp Ala Gln

225 230 235 240

Pro Gly Gly Glu Leu Met Leu Gly Gly Thr Asp Ser Lys Tyr Tyr Lys

245 250 255

Gly Ser Leu Ser Tyr Leu Asn Val Thr Arg Lys Ala Tyr Trp Gln Val

260 265 270

His Leu Asp Gln Val Glu Val Ala Ser Gly Leu Thr Leu Cys Lys Glu

275 280 285

Gly Cys Glu Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Met Val Gly Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Gln Gly Glu Tyr Met Ile Pro Cys Glu Lys Val Ser Thr Leu Pro

325 330 335

Ala Ile Thr Leu Lys Leu Gly Gly Lys Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Glu

340 345 350

Asp Tyr Thr Leu Lys Val Ser Gln Ala Gly Lys Thr Leu Cys Leu Ser

355 360 365

Gly Phe Met Gly Met Asp Ile Pro Pro Pro Ser Gly Pro Leu Trp Ile

370 375 380

Leu Gly Asp Val Phe Ile Gly Arg Tyr Tyr Thr Val Phe Asp Arg Asp

385 390 395 400

Asn Asn Arg Val Gly Phe Ala Glu Ala Ala Arg Leu

405 410

<210> 48

<211> 331

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Lys Arg Leu Val Cys Val Leu Leu Val Cys Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10 15

Gln Leu His Lys Asp Pro Thr Leu Asp His His Trp His Leu Trp Lys

				20				25				30			
Lys	Thr	Tyr	Gly	Lys	Gln	Tyr	Lys	Glu	Lys	Asn	Glu	Glu	Ala	Val	Arg
35				40				45							
Arg	Leu	Ile	Trp	Glu	Lys	Asn	Leu	Lys	Phe	Val	Met	Leu	His	Asn	Leu
50				55				60							
Glu	His	Ser	Met	Gly	Met	His	Ser	Tyr	Asp	Leu	Gly	Met	Asn	His	Leu
65				70				75				80			
Gly	Asp	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Val	Met	Ser	Leu	Met	Ser	Ser	Leu	Arg
85				90				95							
Val	Pro	Ser	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Ile	Thr	Tyr	Lys	Ser	Asn	Pro	Asn
100				105				110							
Arg	Ile	Leu	Pro	Asp	Ser	Val	Asp	Trp	Arg	Glu	Lys	Gly	Cys	Val	Thr
115				120				125							
Glu	Val	Lys	Tyr	Gln	Gly	Ser	Cys	Gly	Ala	Cys	Trp	Ala	Phe	Ser	Ala
130				135				140							
Val	Gly	Ala	Leu	Glu	Ala	Gln	Leu	Lys	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	Val
145				150				155				160			
Ser	Leu	Ser	Ala	Gln	Asn	Leu	Val	Asp	Cys	Ser	Thr	Glu	Lys	Tyr	Gly
165				170				175							
Asn	Lys	Gly	Cys	Asn	Gly	Gly	Phe	Met	Thr	Thr	Ala	Phe	Gln	Tyr	Ile
180				185				190							
Ile	Asp	Asn	Lys	Gly	Ile	Asp	Ser	Asp	Ala	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Lys	Ala
195				200				205							
Met	Asp	Gln	Lys	Cys	Gln	Tyr	Asp	Ser	Lys	Tyr	Arg	Ala	Ala	Thr	Cys
210				215				220							
Ser	Lys	Tyr	Thr	Glu	Leu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Glu	Asp	Val	Leu	Lys	Glu
225				230				235				240			
Ala	Val	Ala	Asn	Lys	Gly	Pro	Val	Ser	Val	Gly	Val	Asp	Ala	Arg	His
245				250				255							
Pro	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Arg	Ser	Gly	Val	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Ser	Cys
260				265				270							

Thr Gln Asn Val Asn His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Asp Leu
275 280 285
Asn Gly Lys Glu Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly His Asn Phe
290 295 300
Gly Glu Glu Gly Tyr Ile Arg Met Ala Arg Asn Lys Gly Asn His Cys
305 310 315 320
Gly Ile Ala Ser Phe Pro Ser Tyr Pro Glu Ile
325 330

<210> 49

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

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

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

Ala Gly Ser Cys Glu Gly Gly Asn Asp Leu Ser Val Trp Asp Tyr Ala
130 135 140
His Gln His Gly Ile Pro Asp Glu Thr Cys Asn Asn Tyr Gln Ala Lys

145 150 155 160
 Asp Gln Glu Cys Asp Lys Phe Asn Gln Cys Gly Thr Cys Asn Glu Phe
 165 170 175
 Lys Glu Cys His Ala Ile Arg Asn Tyr Thr Leu Trp Arg Val Gly Asp
 180 185 190

Tyr Gly Ser Leu Ser Gly Arg Glu Lys Met Met Ala Glu Ile Tyr Ala
 195 200 205
 Asn Gly Pro Ile Ser Cys Gly Ile Met Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asn
 210 215 220
 Tyr Thr Gly Gly Ile Tyr Ala Glu Tyr Gln Asp Thr Thr Tyr Ile Asn
 225 230 235 240
 His Val Val Ser Val Ala Gly Trp Gly Ile Ser Asp Gly Thr Glu Tyr
 245 250 255

Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Glu Pro Trp Gly Glu Arg Gly Trp
 260 265 270
 Leu Arg Ile Val Thr Ser Thr Tyr Lys Asp Gly Lys Gly Ala Arg Tyr
 275 280 285
 Asn Leu Ala Ile Glu Glu His Cys Thr Phe Gly Asp Pro Ile Val
 290 295 300

<210> 50

<211> 776

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Ser Ser Thr Arg Ser Gln Asn Pro His Gly Leu Lys Gln Ile Gly

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

Ala Gly Val Pro Pro Ser Lys Ser Lys Lys Gly Gln Thr Pro Gly Gly

65 70 75 80

Ala Gln Phe Val Gly Leu Glu Leu Tyr Lys Arg Leu Lys Glu Phe Leu

85 90 95

Lys Asn Tyr Leu Thr Asn Leu Leu Lys Asp Gly Glu Asp Leu Met Asp

100 105 110

Glu Ser Val Leu Lys Phe Tyr Thr Gln Gln Trp Glu Asp Tyr Arg Phe

115 120 125

Ser Ser Lys Val Leu Asn Gly Ile Cys Ala Tyr Leu Asn Arg His Trp

130 135 140

Val Arg Arg Glu Cys Asp Glu Gly Arg Lys Gly Ile Tyr Glu Ile Tyr

145 150 155 160

Ser Leu Ala Leu Val Thr Trp Arg Asp Cys Leu Phe Arg Pro Leu Asn

165 170 175

Lys Gln Val Thr Asn Ala Val Leu Lys Leu Ile Glu Lys Glu Arg Asn

180 185 190

Gly Glu Thr Ile Asn Thr Arg Leu Ile Ser Gly Val Val Gln Ser Tyr

195 200 205

Val Glu Leu Gly Leu Asn Glu Asp Asp Ala Phe Ala Lys Gly Pro Thr

210 215 220

Leu Thr Val Tyr Lys Glu Ser Phe Glu Ser Gln Phe Leu Ala Asp Thr

225 230 235 240

Glu Arg Phe Tyr Thr Arg Glu Ser Thr Glu Phe Leu Gln Gln Asn Pro

245 250 255

Val Thr Glu Tyr Met Lys Lys Ala Glu Ala Arg Leu Leu Glu Glu Gln

260 265 270

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

275 280 285

Arg Lys Cys Glu Gln Val Leu Ile Glu Lys His Leu Glu Ile Phe His

290 295 300

Thr Glu Phe Gln Asn Leu Leu Asp Ala Asp Lys Asn Glu Asp Leu Gly

305 310 315 320
 Arg Met Tyr Asn Leu Val Ser Arg Ile Gln Asp Gly Leu Gly Glu Leu

 325 330 335
 Lys Lys Leu Leu Glu Thr His Ile His Asn Gln Gly Leu Ala Ala Ile
 340 345 350
 Glu Lys Cys Gly Glu Ala Ala Leu Asn Asp Pro Lys Met Tyr Val Gln
 355 360 365
 Thr Val Leu Asp Val His Lys Lys Tyr Asn Ala Leu Val Met Ser Ala
 370 375 380
 Phe Asn Asn Asp Ala Gly Phe Val Ala Ala Leu Asp Lys Ala Cys Gly

 385 390 395 400
 Arg Phe Ile Asn Asn Asn Ala Val Thr Lys Met Ala Gln Ser Ser Ser
 405 410 415
 Lys Ser Pro Glu Leu Leu Ala Arg Tyr Cys Asp Ser Leu Leu Lys Lys
 420 425 430
 Ser Ser Lys Asn Pro Glu Glu Ala Glu Leu Glu Asp Thr Leu Asn Gln
 435 440 445
 Val Met Val Val Phe Lys Tyr Ile Glu Asp Lys Asp Val Phe Gln Lys

 450 455 460
 Phe Tyr Ala Lys Met Leu Ala Lys Arg Leu Val His Gln Asn Ser Ala
 465 470 475 480
 Ser Asp Asp Ala Glu Ala Ser Met Ile Ser Lys Leu Lys Gln Ala Cys
 485 490 495
 Gly Phe Glu Tyr Thr Ser Lys Leu Gln Arg Met Phe Gln Asp Ile Gly
 500 505 510
 Val Ser Lys Asp Leu Asn Glu Gln Phe Lys Lys His Leu Thr Asn Ser

 515 520 525
 Glu Pro Leu Asp Leu Asp Phe Ser Ile Gln Val Leu Ser Ser Gly Ser
 530 535 540
 Trp Pro Phe Gln Gln Ser Cys Thr Phe Ala Leu Pro Ser Glu Leu Glu
 545 550 555 560

Arg Ser Tyr Gln Arg Phe Thr Ala Phe Tyr Ala Ser Arg His Ser Gly
565 570 575

Arg Lys Leu Thr Trp Leu Tyr Gln Leu Ser Lys Gly Glu Leu Val Thr
580 585 590

Asn Cys Phe Lys Asn Arg Tyr Thr Leu Gln Ala Ser Thr Phe Gln Met
595 600 605

Ala Ile Leu Leu Gln Tyr Asn Thr Glu Asp Ala Tyr Thr Val Gln Gln
610 615 620

Leu Thr Asp Ser Thr Gln Ile Lys Met Asp Ile Leu Ala Gln Val Leu
625 630 635 640

Gln Ile Leu Leu Lys Ser Lys Leu Leu Val Leu Glu Asp Glu Asn Ala
645 650 655

Asn Val Asp Glu Val Glu Leu Lys Pro Asp Thr Leu Ile Lys Leu Tyr
660 665 670

Leu Gly Tyr Lys Asn Lys Lys Leu Arg Val Asn Ile Asn Val Pro Met
675 680 685

Lys Thr Glu Gln Lys Gln Glu Gln Glu Thr Thr His Lys Asn Ile Glu
690 695 700

Glu Asp Arg Lys Leu Leu Ile Gln Ala Ala Ile Val Arg Ile Met Lys
705 710 715 720

Met Arg Lys Val Leu Lys His Gln Gln Leu Leu Gly Glu Val Leu Thr
725 730 735

Gln Leu Ser Ser Arg Phe Lys Pro Arg Val Pro Val Ile Lys Lys Cys
740 745 750

Ile Asp Ile Leu Ile Glu Lys Glu Tyr Leu Glu Arg Val Asp Gly Glu
755 760 765

Lys Asp Thr Tyr Ser Tyr Leu Ala
770 775

<210> 51

<211> 501

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Pro Ser Ala Ser Ala Ser Arg Lys Ser Gln Glu Lys Pro Arg Glu

1 5 10 15

Ile Met Asp Ala Ala Glu Asp Tyr Ala Lys Glu Arg Tyr Gly Ile Ser

20 25 30

Ser Met Ile Gln Ser Gln Glu Lys Pro Asp Arg Val Leu Val Arg Val

35 40 45

Arg Asp Leu Thr Ile Gln Lys Ala Asp Glu Val Val Trp Val Arg Ala

50 55 60

Arg Val His Thr Ser Arg Ala Lys Gly Lys Gln Cys Phe Leu Val Leu

65 70 75 80

Arg Gln Gln Gln Phe Asn Val Gln Ala Leu Val Ala Val Gly Asp His

85 90 95

Ala Ser Lys Gln Met Val Lys Phe Ala Ala Asn Ile Asn Lys Glu Ser

100 105 110

Ile Val Asp Val Glu Gly Val Val Arg Lys Val Asn Gln Lys Ile Gly

115 120 125

Ser Cys Thr Gln Gln Asp Val Glu Leu His Val Gln Lys Ile Tyr Val

130 135 140

Ile Ser Leu Ala Glu Pro Arg Leu Pro Leu Gln Leu Asp Asp Ala Val

145 150 155 160

Arg Pro Glu Ala Glu Gly Glu Glu Glu Gly Arg Ala Thr Val Asn Gln

165 170 175

Asp Thr Arg Leu Asp Asn Arg Val Ile Asp Leu Arg Thr Ser Thr Ser

180 185 190

Gln Ala Val Phe Arg Leu Gln Ser Gly Ile Cys His Leu Phe Arg Glu

195 200 205

Thr Leu Ile Asn Lys Gly Phe Val Glu Ile Gln Thr Pro Lys Ile Ile

210 215 220

Ser Ala Ala Ser Glu Gly Gly Ala Asn Val Phe Thr Val Ser Tyr Phe

225 230 235 240

Lys Asn Asn Ala Tyr Leu Ala Gln Ser Pro Gln Leu Tyr Lys Gln Met

245 250 255
Cys Ile Cys Ala Asp Phe Glu Lys Val Phe Ser Ile Gly Pro Val Phe

260 265 270
Arg Ala Glu Asp Ser Asn Thr His Arg His Leu Thr Glu Phe Val Gly

275 280 285
Leu Asp Ile Glu Met Ala Phe Asn Tyr His Tyr His Glu Val Met Glu

290 295 300
Glu Ile Ala Asp Thr Met Val Gln Ile Phe Lys Gly Leu Gln Glu Arg

305 310 315 320
Phe Gln Thr Glu Ile Gln Thr Val Asn Lys Gln Phe Pro Cys Glu Pro

325 330 335
Phe Lys Phe Leu Glu Pro Thr Leu Arg Leu Glu Tyr Cys Glu Ala Leu

340 345 350
Ala Met Leu Arg Glu Ala Gly Val Glu Met Gly Asp Glu Asp Asp Leu

355 360 365
Ser Thr Pro Asn Glu Lys Leu Leu Gly His Leu Val Lys Glu Lys Tyr

370 375 380
Asp Thr Asp Phe Tyr Ile Leu Asp Lys Tyr Pro Leu Ala Val Arg Pro

385 390 395 400
Phe Tyr Thr Met Pro Asp Pro Arg Asn Pro Lys Gln Ser Asn Ser Tyr

405 410 415
Asp Met Phe Met Arg Gly Glu Glu Ile Leu Ser Gly Ala Gln Arg Ile

420 425 430
His Asp Pro Gln Leu Leu Thr Glu Arg Ala Leu His His Gly Ile Asp

435 440 445
Leu Glu Lys Ile Lys Ala Tyr Ile Asp Ser Phe Arg Phe Gly Ala Pro

450 455 460
Pro His Ala Gly Gly Gly Ile Gly Leu Glu Arg Val Thr Met Leu Phe

465 470 475 480
Leu Gly Leu His Asn Val Arg Gln Thr Ser Met Phe Pro Arg Asp Pro

485 490 495

Lys Arg Leu Thr Pro

500

<210

> 52

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Arg Thr Leu Ala Ile Leu Ala Ala Ile Leu Leu Val Ala Leu Gln

1 5 10 15

Ala Gln Ala Glu Pro Leu Gln Ala Arg Ala Asp Glu Val Ala Ala Ala

20 25 30

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

35 40 45

Trp Asp Glu Ser Leu Ala Pro Lys His Pro Gly Ser Arg Lys Asn Met

50 55 60

Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr

65 70 75 80

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys

85 90

<210> 53

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Arg Thr Leu Ala Ile Leu Ala Ala Ile Leu Leu Val Ala Leu Gln

1 5 10 15

Ala Gln Ala Glu Pro Leu Gln Ala Arg Ala Asp Glu Val Ala Ala Ala

20 25 30

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

35 40 45

Trp Asp Glu Ser Leu Ala Pro Lys His Pro Gly Ser Arg Lys Asn Met

50 55 60
 Asp Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
 65 70 75 80

 Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
 85 90
 <210> 54
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 54
 Met Ser Gln Ala Tyr Ser Ser Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr Arg Arg
 1 5 10 15
 Thr Phe Gly Gly Ala Pro Gly Phe Pro Leu Gly Ser Pro Leu Ser Ser
 20 25 30
 Pro Val Phe Pro Arg Ala Gly Phe Gly Ser Lys Gly Ser Ser Ser Ser

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

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

165	170	175	
Asp Val Glu Arg Asp Asn Leu Leu Asp Asp Leu Gln Arg Leu Lys Ala			
180	185	190	
Lys Leu Gln Glu Glu Ile Gln Leu Lys Glu Glu Ala Glu Asn Asn Leu			
195	200	205	
Ala Ala Phe Arg Ala Asp Val Asp Ala Ala Thr Leu Ala Arg Ile Asp			
210	215	220	
Leu Glu Arg Arg Ile Glu Ser Leu Asn Glu Glu Ile Ala Phe Leu Lys			
225	230	235	240
Lys Val His Glu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Gln Ala Gln Leu Gln Glu			
245	250	255	
Gln Gln Val Gln Val Glu Met Asp Met Ser Lys Pro Asp Leu Thr Ala			
260	265	270	
Ala Leu Arg Asp Ile Arg Ala Gln Tyr Glu Thr Ile Ala Ala Lys Asn			
275	280	285	
Ile Ser Glu Ala Glu Glu Trp Tyr Lys Ser Lys Val Ser Asp Leu Thr			
290	295	300	
Gln Ala Ala Asn Lys Asn Asn Asp Ala Leu Arg Gln Ala Lys Gln Glu			
305	310	315	320
Met Met Glu Tyr Arg His Gln Ile Gln Ser Tyr Thr Cys Glu Ile Asp			
325	330	335	
Ala Leu Lys Gly Thr Asn Asp Ser Leu Met Arg Gln Met Arg Glu Leu			
340	345	350	
Glu Asp Arg Phe Ala Ser Glu Ala Ser Gly Tyr Gln Asp Asn Ile Ala			
355	360	365	
Arg Leu Glu Glu Glu Ile Arg His Leu Lys Asp Glu Met Ala Arg His			
370	375	380	
Leu Arg Glu Tyr Gln Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Val			
385	390	395	400
Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser Arg Ile			
405	410	415	

Asn Leu Pro Ile Gln Thr Tyr Ser Ala Leu Asn Phe Arg Glu Thr Ser

420 425 430
Pro Glu Gln Arg Gly Ser Glu Val His Thr Lys Lys Thr Val Met Ile

435 440 445
Lys Thr Ile Glu Thr Arg Asp Gly Glu Val Val Ser Glu Ala Thr Gln

450 455 460
Gln Gln His Glu Val Leu

465 470

<210> 55

<211> 766

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Met Lys Thr Pro Trp Lys Val Leu Leu Gly Leu Leu Gly Ala Ala Ala

1 5 10 15
Leu Val Thr Ile Ile Thr Val Pro Val Val Leu Leu Asn Lys Gly Thr

20 25 30
Asp Asp Ala Thr Ala Asp Ser Arg Lys Thr Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr

35 40 45
Leu Lys Asn Thr Tyr Arg Leu Lys Leu Tyr Ser Leu Arg Trp Ile Ser

50 55 60
Asp His Glu Tyr Leu Tyr Lys Gln Glu Asn Asn Ile Leu Val Phe Asn

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

85 90 95
Glu Phe Gly His Ser Ile Asn Asp Tyr Ser Ile Ser Pro Asp Gly Gln

100 105 110
Phe Ile Leu Leu Glu Tyr Asn Tyr Val Lys Gln Trp Arg His Ser Tyr

115 120 125
Thr Ala Ser Tyr Asp Ile Tyr Asp Leu Asn Lys Arg Gln Leu Ile Thr

130 135 140

Glu Glu Arg Ile Pro Asn Asn Thr Gln Trp Val Thr Trp Ser Pro Val
 145 150 155 160
 Gly His Lys Leu Ala Tyr Val Trp Asn Asn Asp Ile Tyr Val Lys Ile
 165 170 175
 Glu Pro Asn Leu Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Trp Thr Gly Lys Glu Asp
 180 185 190
 Ile Ile Tyr Asn Gly Ile Thr Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Val Phe
 195 200 205
 Ser Ala Tyr Ser Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Thr Phe Leu Ala
 210 215 220
 Tyr Ala Gln Phe Asn Asp Thr Glu Val Pro Leu Ile Glu Tyr Ser Phe
 225 230 235 240
 Tyr Ser Asp Glu Ser Leu Gln Tyr Pro Lys Thr Val Arg Val Pro Tyr
 245 250 255
 Pro Lys Ala Gly Ala Val Asn Pro Thr Val Lys Phe Phe Val Val Asn
 260 265 270
 Thr Asp Ser Leu Ser Ser Val Thr Asn Ala Thr Ser Ile Gln Ile Thr
 275 280 285
 Ala Pro Ala Ser Met Leu Ile Gly Asp His Tyr Leu Cys Asp Val Thr
 290 295 300
 Trp Ala Thr Gln Glu Arg Ile Ser Leu Gln Trp Leu Arg Arg Ile Gln
 305 310 315 320
 Asn Tyr Ser Val Met Asp Ile Cys Asp Tyr Asp Glu Ser Ser Gly Arg
 325 330 335
 Trp Asn Cys Leu Val Ala Arg Gln His Ile Glu Met Ser Thr Thr Gly
 340 345 350
 Trp Val Gly Arg Phe Arg Pro Ser Glu Pro His Phe Thr Leu Asp Gly
 355 360 365
 Asn Ser Phe Tyr Lys Ile Ile Ser Asn Glu Glu Gly Tyr Arg His Ile
 370 375 380
 Cys Tyr Phe Gln Ile Asp Lys Lys Asp Cys Thr Phe Ile Thr Lys Gly

385 390 395 400
 Thr Trp Glu Val Ile Gly Ile Glu Ala Leu Thr Ser Asp Tyr Leu Tyr
 405 410 415
 Tyr Ile Ser Asn Glu Tyr Lys Gly Met Pro Gly Gly Arg Asn Leu Tyr
 420 425 430
 Lys Ile Gln Leu Ser Asp Tyr Thr Lys Val Thr Cys Leu Ser Cys Glu
 435 440 445
 Leu Asn Pro Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Ser Val Ser Phe Ser Lys Glu

 450 455 460
 Ala Lys Tyr Tyr Gln Leu Arg Cys Ser Gly Pro Gly Leu Pro Leu Tyr
 465 470 475 480
 Thr Leu His Ser Ser Val Asn Asp Lys Gly Leu Arg Val Leu Glu Asp
 485 490 495
 Asn Ser Ala Leu Asp Lys Met Leu Gln Asn Val Gln Met Pro Ser Lys
 500 505 510
 Lys Leu Asp Phe Ile Ile Leu Asn Glu Thr Lys Phe Trp Tyr Gln Met

 515 520 525
 Ile Leu Pro Pro His Phe Asp Lys Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Leu
 530 535 540
 Asp Val Tyr Ala Gly Pro Cys Ser Gln Lys Ala Asp Thr Val Phe Arg
 545 550 555 560
 Leu Asn Trp Ala Thr Tyr Leu Ala Ser Thr Glu Asn Ile Ile Val Ala
 565 570 575
 Ser Phe Asp Gly Arg Gly Ser Gly Tyr Gln Gly Asp Lys Ile Met His

 580 585 590
 Ala Ile Asn Arg Arg Leu Gly Thr Phe Glu Val Glu Asp Gln Ile Glu
 595 600 605
 Ala Ala Arg Gln Phe Ser Lys Met Gly Phe Val Asp Asn Lys Arg Ile
 610 615 620
 Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Thr Ser Met Val Leu
 625 630 635 640

Gly Ser Gly Ser Gly Val Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val

645 650 655
 Ser Arg Trp Glu Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Thr Glu Arg Tyr Met Gly
 660 665 670
 Leu Pro Thr Pro Glu Asp Asn Leu Asp His Tyr Arg Asn Ser Thr Val
 675 680 685
 Met Ser Arg Ala Glu Asn Phe Lys Gln Val Glu Tyr Leu Leu Ile His
 690 695 700
 Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Gln Ser Ala Gln Ile Ser

705 710 715 720
 Lys Ala Leu Val Asp Val Gly Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Thr
 725 730 735
 Asp Glu Asp His Gly Ile Ala Ser Ser Thr Ala His Gln His Ile Tyr
 740 745 750
 Thr His Met Ser His Phe Ile Lys Gln Cys Phe Ser Leu Pro
 755 760 765

<210> 56

<211> 572

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

Val Ile Pro Gly Gly Ile Asp Val His Thr Arg Phe Gln Met Pro Asp
 65 70 75 80

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

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

 Ala Ile Ala Gln Val His Ala Glu Asn Gly Asp Ile Ile Ala Glu Glu
 195 200 205
 Gln Gln Arg Ile Leu Asp Leu Gly Ile Thr Gly Pro Glu Gly His Val
 210 215 220
 Leu Ser Arg Pro Glu Glu Val Glu Ala Glu Ala Val Asn Arg Ala Ile
 225 230 235 240
 Thr Ile Ala Asn Gln Thr Asn Cys Pro Leu Tyr Ile Thr Lys Val Met
 245 250 255

 Ser Lys Ser Ser Ala Glu Val Ile Ala Gln Ala Arg Lys Lys Gly Thr
 260 265 270
 Val Val Tyr Gly Glu Pro Ile Thr Ala Ser Leu Gly Thr Asp Gly Ser
 275 280 285
 His Tyr Trp Ser Lys Asn Trp Ala Lys Ala Ala Ala Phe Val Thr Ser
 290 295 300
 Pro Pro Leu Ser Pro Asp Pro Thr Thr Pro Asp Phe Leu Asn Ser Leu
 305 310 315 320

 Leu Ser Cys Gly Asp Leu Gln Val Thr Gly Ser Ala His Cys Thr Phe

325 330 335
 Asn Thr Ala Gln Lys Ala Val Gly Lys Asp Asn Phe Thr Leu Ile Pro
 340 345 350
 Glu Gly Thr Asn Gly Thr Glu Glu Arg Met Ser Val Ile Trp Asp Lys
 355 360 365
 Ala Val Val Thr Gly Lys Met Asp Glu Asn Gln Phe Val Ala Val Thr
 370 375 380

 Ser Thr Asn Ala Ala Lys Val Phe Asn Leu Tyr Pro Arg Lys Gly Arg
 385 390 395 400
 Ile Ala Val Gly Ser Asp Ala Asp Leu Val Ile Trp Asp Pro Asp Ser
 405 410 415
 Val Lys Thr Ile Ser Ala Lys Thr His Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Asn
 420 425 430
 Ile Phe Glu Gly Met Glu Cys Arg Gly Ser Pro Leu Val Val Ile Ser
 435 440 445

 Gln Gly Lys Ile Val Leu Glu Asp Gly Thr Leu His Val Thr Glu Gly
 450 455 460
 Ser Gly Arg Tyr Ile Pro Arg Lys Pro Phe Pro Asp Phe Val Tyr Lys
 465 470 475 480
 Arg Ile Lys Ala Arg Ser Arg Leu Ala Glu Leu Arg Gly Val Pro Arg
 485 490 495
 Gly Leu Tyr Asp Gly Pro Val Cys Glu Val Ser Val Thr Pro Lys Thr
 500 505 510

 Val Thr Pro Ala Ser Ser Ala Lys Thr Ser Pro Ala Lys Gln Gln Ala
 515 520 525
 Pro Pro Val Arg Asn Leu His Gln Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Ala
 530 535 540
 Gln Ile Asp Asp Asn Ile Pro Arg Arg Thr Thr Gln Arg Ile Val Ala
 545 550 555 560
 Pro Pro Gly Gly Arg Ala Asn Ile Thr Ser Leu Gly
 565 570

<210> 57

<211

> 4646

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Met Ser Glu Pro Gly Gly Gly Gly Glu Asp Gly Ser Ala Gly Leu

1 5 10 15

Glu Val Ser Ala Val Gln Asn Val Ala Asp Val Ser Val Leu Gln Lys

20 25 30

His Leu Arg Lys Leu Val Pro Leu Leu Leu Glu Asp Gly Gly Glu Ala

35 40 45

Pro Ala Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Glu Lys Ser Ala Leu Glu Gln

50 55 60

Met Arg Lys Phe Leu Ser Asp Pro Gln Val His Thr Val Leu Val Glu

65 70 75 80

Arg Ser Thr Leu Lys Glu Asp Val Gly Asp Glu Gly Glu Glu Glu Lys

85 90 95

Glu Phe Ile Ser Tyr Asn Ile Asn Ile Asp Ile His Tyr Gly Val Lys

100 105 110

Ser Asn Ser Leu Ala Phe Ile Lys Arg Thr Pro Val Ile Asp Ala Asp

115 120 125

Lys Pro Val Ser Ser Gln Leu Arg Val Leu Thr Leu Ser Glu Asp Ser

130 135 140

Pro Tyr Glu Thr Leu His Ser Phe Ile Ser Asn Ala Val Ala Pro Phe

145 150 155 160

Phe Lys Ser Tyr Ile Arg Glu Ser Gly Lys Ala Asp Arg Asp Gly Asp

165 170 175

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

180 185 190

Leu Leu His Leu Gln Gln Asn Ile Glu Ile Pro Glu Ile Ser Leu Pro

195 200 205

Ile His Pro Met Ile Thr Asn Val Ala Lys Gln Cys Tyr Glu Arg Gly

210 215 220
 Glu Lys Pro Lys Val Thr Asp Phe Gly Asp Lys Val Glu Asp Pro Thr
 225 230 235 240
 Phe Leu Asn Gln Leu Gln Ser Gly Val Asn Arg Trp Ile Arg Glu Ile

 245 250 255
 Gln Lys Val Thr Lys Leu Asp Arg Asp Pro Ala Ser Gly Thr Ala Leu
 260 265 270
 Gln Glu Ile Ser Phe Trp Leu Asn Leu Glu Arg Ala Leu Tyr Arg Ile
 275 280 285
 Gln Glu Lys Arg Glu Ser Pro Glu Val Leu Leu Thr Leu Asp Ile Leu
 290 295 300
 Lys His Gly Lys Arg Phe His Ala Thr Val Ser Phe Asp Thr Asp Thr

 305 310 315 320
 Gly Leu Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Asn Asp Tyr Asn Pro Leu Met
 325 330 335
 Lys Asp Phe Pro Leu Asn Asp Leu Leu Ser Ala Thr Glu Leu Asp Lys
 340 345 350
 Ile Arg Gln Ala Leu Val Ala Ile Phe Thr His Leu Arg Lys Ile Arg
 355 360 365
 Asn Thr Lys Tyr Pro Ile Gln Arg Ala Leu Arg Leu Val Glu Ala Ile

 370 375 380
 Ser Arg Asp Leu Ser Ser Gln Leu Leu Lys Val Leu Gly Thr Arg Lys
 385 390 395 400
 Leu Met His Val Ala Tyr Glu Glu Phe Glu Lys Val Met Val Ala Cys
 405 410 415
 Phe Glu Val Phe Gln Thr Trp Asp Asp Glu Tyr Glu Lys Leu Gln Val
 420 425 430
 Leu Leu Arg Asp Ile Val Lys Arg Lys Arg Glu Glu Asn Leu Lys Met

 435 440 445
 Val Trp Arg Ile Asn Pro Ala His Arg Lys Leu Gln Ala Arg Leu Asp
 450 455 460

Gln Met Arg Lys Phe Arg Arg Gln His Glu Gln Leu Arg Ala Val Ile
 465 470 475 480
 Val Arg Val Leu Arg Pro Gln Val Thr Ala Val Ala Gln Gln Asn Gln
 485 490 495
 Gly Glu Val Pro Glu Pro Gln Asp Met Lys Val Ala Glu Val Leu Phe
 500 505 510
 Asp Ala Ala Asp Ala Asn Ala Ile Glu Glu Val Asn Leu Ala Tyr Glu
 515 520 525
 Asn Val Lys Glu Val Asp Gly Leu Asp Val Ser Lys Glu Gly Thr Glu
 530 535 540
 Ala Trp Glu Ala Ala Met Lys Arg Tyr Asp Glu Arg Ile Asp Arg Val
 545 550 555 560
 Glu Thr Arg Ile Thr Ala Arg Leu Arg Asp Gln Leu Gly Thr Ala Lys
 565 570 575
 Asn Ala Asn Glu Met Phe Arg Ile Phe Ser Arg Phe Asn Ala Leu Phe
 580 585 590
 Val Arg Pro His Ile Arg Gly Ala Ile Arg Glu Tyr Gln Thr Gln Leu
 595 600 605
 Ile Gln Arg Val Lys Asp Asp Ile Glu Ser Leu His Asp Lys Phe Lys
 610 615 620
 Val Gln Tyr Pro Gln Ser Gln Ala Cys Lys Met Ser His Val Arg Asp
 625 630 635 640
 Leu Pro Pro Val Ser Gly Ser Ile Ile Trp Ala Lys Gln Ile Asp Arg
 645 650 655
 Gln Leu Thr Ala Tyr Met Lys Arg Val Glu Asp Val Leu Gly Lys Gly
 660 665 670
 Trp Glu Asn His Val Glu Gly Gln Lys Leu Lys Gln Asp Gly Asp Ser
 675 680 685
 Phe Arg Met Lys Leu Asn Thr Gln Glu Ile Phe Asp Asp Trp Ala Arg
 690 695 700
 Lys Val Gln Gln Arg Asn Leu Gly Val Ser Gly Arg Ile Phe Thr Ile

705 710 715 720
 Glu Ser Thr Arg Val Arg Gly Arg Thr Gly Asn Val Leu Lys Leu Lys
 725 730 735
 Val Asn Phe Leu Pro Glu Ile Ile Thr Leu Ser Lys Glu Val Arg Asn
 740 745 750
 Leu Lys Trp Leu Gly Phe Arg Val Pro Leu Ala Ile Val Asn Lys Ala

 755 760 765
 His Gln Ala Asn Gln Leu Tyr Pro Phe Ala Ile Ser Leu Ile Glu Ser
 770 775 780
 Val Arg Thr Tyr Glu Arg Thr Cys Glu Lys Val Glu Glu Arg Asn Thr
 785 790 795 800
 Ile Ser Leu Leu Val Ala Gly Leu Lys Lys Glu Val Gln Ala Leu Ile
 805 810 815
 Ala Glu Gly Ile Ala Leu Val Trp Glu Ser Tyr Lys Leu Asp Pro Tyr

 820 825 830
 Val Gln Arg Leu Ala Glu Thr Val Phe Asn Phe Gln Glu Lys Val Asp
 835 840 845
 Asp Leu Leu Ile Ile Glu Glu Lys Ile Asp Leu Glu Val Arg Ser Leu
 850 855 860
 Glu Thr Cys Met Tyr Asp His Lys Thr Phe Ser Glu Ile Leu Asn Arg
 865 870 875 880
 Val Gln Lys Ala Val Asp Asp Leu Asn Leu His Ser Tyr Ser Asn Leu

 885 890 895
 Pro Ile Trp Val Asn Lys Leu Asp Met Glu Ile Glu Arg Ile Leu Gly
 900 905 910
 Val Arg Leu Gln Ala Gly Leu Arg Ala Trp Thr Gln Val Leu Leu Gly
 915 920 925
 Gln Ala Glu Asp Lys Ala Glu Val Asp Met Asp Thr Asp Ala Pro Gln
 930 935 940
 Val Ser His Lys Pro Gly Gly Glu Pro Lys Ile Lys Asn Val Val His

 945 950 955 960

Glu Leu Arg Ile Thr Asn Gln Val Ile Tyr Leu Asn Pro Pro Ile Glu
 965 970 975
 Glu Cys Arg Tyr Lys Leu Tyr Gln Glu Met Phe Ala Trp Lys Met Val
 980 985 990
 Val Leu Ser Leu Pro Arg Ile Gln Ser Gln Arg Tyr Gln Val Gly Val
 995 1000 1005
 His Tyr Glu Leu Thr Glu Glu Glu Lys Phe Tyr Arg Asn Ala Leu
 1010 1015 1020
 Thr Arg Met Pro Asp Gly Pro Val Ala Leu Glu Glu Ser Tyr Ser
 1025 1030 1035
 Ala Val Met Gly Ile Val Ser Glu Val Glu Gln Tyr Val Lys Val
 1040 1045 1050
 Trp Leu Gln Tyr Gln Cys Leu Trp Asp Met Gln Ala Glu Asn Ile
 1055 1060 1065
 Tyr Asn Arg Leu Gly Glu Asp Leu Asn Lys Trp Gln Ala Leu Leu
 1070 1075 1080
 Val Gln Ile Arg Lys Ala Arg Gly Thr Phe Asp Asn Ala Glu Thr
 1085 1090 1095
 Lys Lys Glu Phe Gly Pro Val Val Ile Asp Tyr Gly Lys Val Gln
 1100 1105 1110
 Ser Lys Val Asn Leu Lys Tyr Asp Ser Trp His Lys Glu Val Leu
 1115 1120 1125
 Ser Lys Phe Gly Gln Met Leu Gly Ser Asn Met Thr Glu Phe His
 1130 1135 1140
 Ser Gln Ile Ser Lys Ser Arg Gln Glu Leu Glu Gln His Ser Val
 1145 1150 1155
 Asp Thr Ala Ser Thr Ser Asp Ala Val Thr Phe Ile Thr Tyr Val
 1160 1165 1170
 Gln Ser Leu Lys Arg Lys Ile Lys Gln Phe Glu Lys Gln Val Glu
 1175 1180 1185
 Leu Tyr Arg Asn Gly Gln Arg Leu Leu Glu Lys Gln Arg Phe Gln

1190	1195	1200
Phe Pro Pro Ser Trp Leu Tyr	Ile Asp Asn Ile Glu	Gly Glu Trp
1205	1210	1215
Gly Ala Phe Asn Asp Ile Met	Arg Arg Lys Asp Ser	Ala Ile Gln
1220	1225	1230
Gln Gln Val Ala Asn Leu Gln	Met Lys Ile Val Gln	Glu Asp Arg
1235	1240	1245
Ala Val Glu Ser Arg Thr Thr	Asp Leu Leu Thr Asp	Trp Glu Lys
1250	1255	1260
Thr Lys Pro Val Thr Gly Asn	Leu Arg Pro Glu Glu	Ala Leu Gln
1265	1270	1275
Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Gly	Lys Phe Gly Arg Leu	Lys Asp Asp
1280	1285	1290
Arg Glu Lys Cys Ala Lys Ala	Lys Glu Ala Leu Glu	Leu Thr Asp
1295	1300	1305
Thr Gly Leu Leu Ser Gly Ser	Glu Glu Arg Val Gln	Val Ala Leu
1310	1315	1320
Glu Glu Leu Gln Asp Leu Lys	Gly Val Trp Ser Glu	Leu Ser Lys
1325	1330	1335
Val Trp Glu Gln Ile Asp Gln	Met Lys Glu Gln Pro	Trp Val Ser
1340	1345	1350
Val Gln Pro Arg Lys Leu Arg	Gln Asn Leu Asp Ala	Leu Leu Asn
1355	1360	1365
Gln Leu Lys Ser Phe Pro Ala	Arg Leu Arg Gln Tyr	Ala Ser Tyr
1370	1375	1380
Glu Phe Val Gln Arg Leu Leu	Lys Gly Tyr Met Lys	Ile Asn Met
1385	1390	1395
Leu Val Ile Glu Leu Lys Ser	Glu Ala Leu Lys Asp	Arg His Trp
1400	1405	1410
Lys Gln Leu Met Lys Arg Leu	His Val Asn Trp Val	Val Ser Glu
1415	1420	1425

Leu Thr Leu Gly Gln Ile Trp Asp Val Asp Leu Gln Lys Asn Glu

1430 1435 1440
Ala Ile Val Lys Asp Val Leu Leu Val Ala Gln Gly Glu Met Ala

1445 1450 1455
Leu Glu Glu Phe Leu Lys Gln Ile Arg Glu Val Trp Asn Thr Tyr

1460 1465 1470
Glu Leu Asp Leu Val Asn Tyr Gln Asn Lys Cys Arg Leu Ile Arg

1475 1480 1485
Gly Trp Asp Asp Leu Phe Asn Lys Val Lys Glu His Ile Asn Ser

1490 1495 1500
Val Ser Ala Met Lys Leu Ser Pro Tyr Tyr Lys Val Phe Glu Glu

1505 1510 1515
Asp Ala Leu Ser Trp Glu Asp Lys Leu Asn Arg Ile Met Ala Leu

1520 1525 1530
Phe Asp Val Trp Ile Asp Val Gln Arg Arg Trp Val Tyr Leu Glu

1535 1540 1545
Gly Ile Phe Thr Gly Ser Ala Asp Ile Lys His Leu Leu Pro Val

1550 1555 1560
Glu Thr Gln Arg Phe Gln Ser Ile Ser Thr Glu Phe Leu Ala Leu

1565 1570 1575
Met Lys Lys Val Ser Lys Ser Pro Leu Val Met Asp Val Leu Asn

1580 1585 1590
Ile Gln Gly Val Gln Arg Ser Leu Glu Arg Leu Ala Asp Leu Leu

1595 1600 1605
Gly Lys Ile Gln Lys Ala Leu Gly Glu Tyr Leu Glu Arg Glu Arg

1610 1615 1620
Ser Ser Phe Pro Arg Phe Tyr Phe Val Gly Asp Glu Asp Leu Leu

1625 1630 1635
Glu Ile Ile Gly Asn Ser Lys Asn Val Ala Lys Leu Gln Lys His

1640 1645 1650
Phe Lys Lys Met Phe Ala Gly Val Ser Ser Ile Ile Leu Asn Glu

1655 1660 1665
Asp Asn Ser Val Val Leu Gly Ile Ser Ser Arg Glu Gly Glu Glu

1670 1675 1680
Val Met Phe Lys Thr Pro Val Ser Ile Thr Glu His Pro Lys Ile

1685 1690 1695
Asn Glu Trp Leu Thr Leu Val Glu Lys Glu Met Arg Val Thr Leu

1700 1705 1710
Ala Lys Leu Leu Ala Glu Ser Val Thr Glu Val Glu Ile Phe Gly

1715 1720 1725
Lys Ala Thr Ser Ile Asp Pro Asn Thr Tyr Ile Thr Trp Ile Asp

1730 1735 1740
Lys Tyr Gln Ala Gln Leu Val Val Leu Ser Ala Gln Ile Ala Trp

1745 1750 1755
Ser Glu Asn Val Glu Thr Ala Leu Ser Ser Met Gly Gly Gly Gly

1760 1765 1770
Asp Ala Ala Pro Leu His Ser Val Leu Ser Asn Val Glu Val Thr

1775 1780 1785
Leu Asn Val Leu Ala Asp Ser Val Leu Met Glu Gln Pro Pro Leu

1790 1795 1800
Arg Arg Arg Lys Leu Glu His Leu Ile Thr Glu Leu Val His Gln

1805 1810 1815
Arg Asp Val Thr Arg Ser Leu Ile Lys Ser Lys Ile Asp Asn Ala

1820 1825 1830
Lys Ser Phe Glu Trp Leu Ser Gln Met Arg Phe Tyr Phe Asp Pro

1835 1840 1845
Lys Gln Thr Asp Val Leu Gln Gln Leu Ser Ile Gln Met Ala Asn

1850 1855 1860
Ala Lys Phe Asn Tyr Gly Phe Glu Tyr Leu Gly Val Gln Asp Lys

1865 1870 1875
Leu Val Gln Thr Pro Leu Thr Asp Arg Cys Tyr Leu Thr Met Thr

1880 1885 1890

Gln Ala	Leu Glu Ala Arg Leu	Gly Gly Ser Pro Phe	Gly Pro Ala
1895	1900	1905	
Gly Thr	Gly Lys Thr Glu Ser	Val Lys Ala Leu Gly	His Gln Leu
1910	1915	1920	
Gly Arg	Phe Val Leu Val Phe	Asn Cys Asp Glu Thr	Phe Asp Phe
1925	1930	1935	
Gln Ala	Met Gly Arg Ile Phe	Val Gly Leu Cys Gln	Val Gly Ala
1940	1945	1950	
Trp Gly	Cys Phe Asp Glu Phe	Asn Arg Leu Glu Glu	Arg Met Leu
1955	1960	1965	
Ser Ala	Val Ser Gln Gln Val	Gln Cys Ile Gln Glu	Ala Leu Arg
1970	1975	1980	
Glu His	Ser Asn Pro Asn Tyr	Asp Lys Thr Ser Ala	Pro Ile Thr
1985	1990	1995	
Cys Glu	Leu Leu Asn Lys Gln	Val Lys Val Ser Pro	Asp Met Ala
2000	2005	2010	
Ile Phe	Ile Thr Met Asn Pro	Gly Tyr Ala Gly Arg	Ser Asn Leu
2015	2020	2025	
Pro Asp	Asn Leu Lys Lys Leu	Phe Arg Ser Leu Ala	Met Thr Lys
2030	2035	2040	
Pro Asp	Arg Gln Leu Ile Ala	Gln Val Met Leu Tyr	Ser Gln Gly
2045	2050	2055	
Phe Arg	Thr Ala Glu Val Leu	Ala Asn Lys Ile Val	Pro Phe Phe
2060	2065	2070	
Lys Leu	Cys Asp Glu Gln Leu	Ser Ser Gln Ser His	Tyr Asp Phe
2075	2080	2085	
Gly Leu	Arg Ala Leu Lys Ser	Val Leu Val Ser Ala	Gly Asn Val
2090	2095	2100	
Lys Arg	Glu Arg Ile Gln Lys	Ile Lys Arg Glu Lys	Glu Glu Arg
2105	2110	2115	
Gly Glu	Ala Val Asp Glu Gly	Glu Ile Ala Glu Asn	Leu Pro Glu

2120	2125	2130
Gln Glu Ile Leu Ile Gln Ser	Val Cys Glu Thr Met	Val Pro Lys
2135	2140	2145
Leu Val Ala Glu Asp Ile Pro	Leu Leu Phe Ser Leu	Leu Ser Asp
2150	2155	2160
Val Phe Pro Gly Val Gln Tyr	His Arg Gly Glu Met	Thr Ala Leu
2165	2170	2175
Arg Glu Glu Leu Lys Lys Val	Cys Gln Glu Met Tyr	Leu Thr Tyr
2180	2185	2190
Gly Asp Gly Glu Glu Val Gly	Gly Met Trp Val Glu	Lys Val Leu
2195	2200	2205
Gln Leu Tyr Gln Ile Thr Gln	Ile Asn His Gly Leu	Met Met Val
2210	2215	2220
Gly Pro Ser Gly Ser Gly Lys	Ser Met Ala Trp Arg	Val Leu Leu
2225	2230	2235
Lys Ala Leu Glu Arg Leu Glu	Gly Val Glu Gly Val	Ala His Ile
2240	2245	2250
Ile Asp Pro Lys Ala Ile Ser	Lys Asp His Leu Tyr	Gly Thr Leu
2255	2260	2265
Asp Pro Asn Thr Arg Glu Trp	Thr Asp Gly Leu Phe	Thr His Val
2270	2275	2280
Leu Arg Lys Ile Ile Asp Ser	Val Arg Gly Glu Leu	Gln Lys Arg
2285	2290	2295
Gln Trp Ile Val Phe Asp Gly	Asp Val Asp Pro Glu	Trp Val Glu
2300	2305	2310
Asn Leu Asn Ser Val Leu Asp	Asp Asn Lys Leu Leu	Thr Leu Pro
2315	2320	2325
Asn Gly Glu Arg Leu Ser Leu	Pro Pro Asn Val Arg	Ile Met Phe
2330	2335	2340
Glu Val Gln Asp Leu Lys Tyr	Ala Thr Leu Ala Thr	Val Ser Arg
2345	2350	2355

Cys Gly Met Val Trp Phe Ser Glu Asp Val Leu Ser Thr Asp Met
2360 2365 2370

Ile Phe Asn Asn Phe Leu Ala Arg Leu Arg Ser Ile Pro Leu Asp
2375 2380 2385

Glu Gly Glu Asp Glu Ala Gln Arg Arg Arg Lys Gly Lys Glu Asp
2390 2395 2400

Glu Gly Glu Glu Ala Ala Ser Pro Met Leu Gln Ile Gln Arg Asp
2405 2410 2415

Ala Ala Thr Ile Met Gln Pro Tyr Phe Thr Ser Asn Gly Leu Val
2420 2425 2430

Thr Lys Ala Leu Glu His Ala Phe Gln Leu Glu His Ile Met Asp
2435 2440 2445

Leu Thr Arg Leu Arg Cys Leu Gly Ser Leu Phe Ser Met Leu His

2450 2455 2460
Gln Ala Cys Arg Asn Val Ala Gln Tyr Asn Ala Asn His Pro Asp
2465 2470 2475

Phe Pro Met Gln Ile Glu Gln Leu Glu Arg Tyr Ile Gln Arg Tyr
2480 2485 2490

Leu Val Tyr Ala Ile Leu Trp Ser Leu Ser Gly Asp Ser Arg Leu
2495 2500 2505

Lys Met Arg Ala Glu Leu Gly Glu Tyr Ile Arg Arg Ile Thr Thr

2510 2515 2520
Val Pro Leu Pro Thr Ala Pro Asn Ile Pro Ile Ile Asp Tyr Glu
2525 2530 2535

Val Ser Ile Ser Gly Glu Trp Ser Pro Trp Gln Ala Lys Val Pro
2540 2545 2550

Gln Ile Glu Val Glu Thr His Lys Val Ala Ala Pro Asp Val Val
2555 2560 2565

Val Pro Thr Leu Asp Thr Val Arg His Glu Ala Leu Leu Tyr Thr

2570 2575 2580
Trp Leu Ala Glu His Lys Pro Leu Val Leu Cys Gly Pro Pro Gly

2585	2590	2595
Ser Gly Lys Thr Met Thr Leu Phe Ser Ala Leu Arg Ala Leu Pro		
2600	2605	2610
Asp Met Glu Val Val Gly Leu Asn Phe Ser Ser Ala Thr Thr Pro		
2615	2620	2625
Glu Leu Leu Leu Lys Thr Phe Asp His Tyr Cys Glu Tyr Arg Arg		
2630	2635	2640
Thr Pro Asn Gly Val Val Leu Ala Pro Val Gln Leu Gly Lys Trp		
2645	2650	2655
Leu Val Leu Phe Cys Asp Glu Ile Asn Leu Pro Asp Met Asp Lys		
2660	2665	2670
Tyr Gly Thr Gln Arg Val Ile Ser Phe Ile Arg Gln Met Val Glu		
2675	2680	2685
His Gly Gly Phe Tyr Arg Thr Ser Asp Gln Thr Trp Val Lys Leu		
2690	2695	2700
Glu Arg Ile Gln Phe Val Gly Ala Cys Asn Pro Pro Thr Asp Pro		
2705	2710	2715
Gly Arg Lys Pro Leu Ser His Arg Phe Leu Arg His Val Pro Val		
2720	2725	2730
Val Tyr Val Asp Tyr Pro Gly Pro Ala Ser Leu Thr Gln Ile Tyr		
2735	2740	2745
Gly Thr Phe Asn Arg Ala Met Leu Arg Leu Ile Pro Ser Leu Arg		
2750	2755	2760
Thr Tyr Ala Glu Pro Leu Thr Ala Ala Met Val Glu Phe Tyr Thr		
2765	2770	2775
Met Ser Gln Glu Arg Phe Thr Gln Asp Thr Gln Pro His Tyr Ile		
2780	2785	2790
Tyr Ser Pro Arg Glu Met Thr Arg Trp Val Arg Gly Ile Phe Glu		
2795	2800	2805
Ala Leu Arg Pro Leu Glu Thr Leu Pro Val Glu Gly Leu Ile Arg		
2810	2815	2820

Ile Trp	Ala His Glu Ala Leu	Arg Leu Phe Gln Asp	Arg Leu Val
2825	2830	2835	
Glu Asp	Glu Glu Arg Arg Trp	Thr Asp Glu Asn Ile	Asp Thr Val
2840	2845	2850	
Ala Leu	Lys His Phe Pro Asn	Ile Asp Arg Glu Lys	Ala Met Ser
2855	2860	2865	
Arg Pro	Ile Leu Tyr Ser Asn	Trp Leu Ser Lys Asp	Tyr Ile Pro
2870	2875	2880	
Val Asp	Gln Glu Glu Leu Arg	Asp Tyr Val Lys Ala	Arg Leu Lys
2885	2890	2895	
Val Phe	Tyr Glu Glu Glu Leu	Asp Val Pro Leu Val	Leu Phe Asn
2900	2905	2910	
Glu Val	Leu Asp His Val Leu	Arg Ile Asp Arg Ile	Phe Arg Gln
2915	2920	2925	
Pro Gln	Gly His Leu Leu Leu	Ile Gly Val Ser Gly	Ala Gly Lys
2930	2935	2940	
Thr Thr	Leu Ser Arg Phe Val	Ala Trp Met Asn Gly	Leu Ser Val
2945	2950	2955	
Tyr Gln	Ile Lys Val His Arg	Lys Tyr Thr Gly Glu	Asp Phe Asp
2960	2965	2970	
Glu Asp	Leu Arg Thr Val Leu	Arg Arg Ser Gly Cys	Lys Asn Glu
2975	2980	2985	
Lys Ile	Ala Phe Ile Met Asp	Glu Ser Asn Val Leu	Asp Ser Gly
2990	2995	3000	
Phe Leu	Glu Arg Met Asn Thr	Leu Leu Ala Asn Gly	Glu Val Pro
3005	3010	3015	
Gly Leu	Phe Glu Gly Asp Glu	Tyr Ala Thr Leu Met	Thr Gln Cys
3020	3025	3030	
Lys Glu	Gly Ala Gln Lys Glu	Gly Leu Met Leu Asp	Ser His Glu
3035	3040	3045	
Glu Leu	Tyr Lys Trp Phe Thr	Ser Gln Val Ile Arg	Asn Leu His

3050	3055	3060
Val Val Phe Thr Met Asn Pro	Ser Ser Glu Gly Leu	Lys Asp Arg
3065	3070	3075
Ala Ala Thr Ser Pro Ala Leu	Phe Asn Arg Cys Val	Leu Asn Trp
3080	3085	3090
Phe Gly Asp Trp Ser Thr Glu	Ala Leu Tyr Gln Val	Gly Lys Glu
3095	3100	3105
Phe Thr Ser Lys Met Asp Leu	Glu Lys Pro Asn Tyr	Ile Val Pro
3110	3115	3120
Asp Tyr Met Pro Val Val Tyr	Asp Lys Leu Pro Gln	Pro Pro Ser
3125	3130	3135
His Arg Glu Ala Ile Val Asn	Ser Cys Val Phe Val	His Gln Thr
3140	3145	3150
Leu His Gln Ala Asn Ala Arg	Leu Ala Lys Arg Gly	Gly Arg Thr
3155	3160	3165
Met Ala Ile Thr Pro Arg His	Tyr Leu Asp Phe Ile	Asn His Tyr
3170	3175	3180
Ala Asn Leu Phe His Glu Lys	Arg Ser Glu Leu Glu	Glu Gln Gln
3185	3190	3195
Met His Leu Asn Val Gly Leu	Arg Lys Ile Lys Glu	Thr Val Asp
3200	3205	3210
Gln Val Glu Glu Leu Arg Arg	Asp Leu Arg Ile Lys	Ser Gln Glu
3215	3220	3225
Leu Glu Val Lys Asn Ala Ala	Ala Asn Asp Lys Leu	Lys Lys Met
3230	3235	3240
Val Lys Asp Gln Gln Glu Ala	Glu Lys Lys Lys Val	Met Ser Gln
3245	3250	3255
Glu Ile Gln Glu Gln Leu His	Lys Gln Gln Glu Val	Ile Ala Asp
3260	3265	3270
Lys Gln Met Ser Val Lys Glu	Asp Leu Asp Lys Val	Glu Pro Ala
3275	3280	3285

Val Ile Glu Ala Gln Asn Ala Val Lys Ser Ile Lys Lys Gln His

3290 3295 3300
Leu Val Glu Val Arg Ser Met Ala Asn Pro Pro Ala Ala Val Lys

3305 3310 3315
Leu Ala Leu Glu Ser Ile Cys Leu Leu Leu Gly Glu Ser Thr Thr

3320 3325 3330
Asp Trp Lys Gln Ile Arg Ser Ile Ile Met Arg Glu Asn Phe Ile

3335 3340 3345
Pro Thr Ile Val Asn Phe Ser Ala Glu Glu Ile Ser Asp Ala Ile

3350 3355 3360
Arg Glu Lys Met Lys Lys Asn Tyr Met Ser Asn Pro Ser Tyr Asn

3365 3370 3375
Tyr Glu Ile Val Asn Arg Ala Ser Leu Ala Cys Gly Pro Met Val

3380 3385 3390
Lys Trp Ala Ile Ala Gln Leu Asn Tyr Ala Asp Met Leu Lys Arg

3395 3400 3405
Val Glu Pro Leu Arg Asn Glu Leu Gln Lys Leu Glu Asp Asp Ala

3410 3415 3420
Lys Asp Asn Gln Gln Lys Ala Asn Glu Val Glu Gln Met Ile Arg

3425 3430 3435
Asp Leu Glu Ala Ser Ile Ala Arg Tyr Lys Glu Glu Tyr Ala Val

3440 3445 3450
Leu Ile Ser Glu Ala Gln Ala Ile Lys Ala Asp Leu Ala Ala Val

3455 3460 3465
Glu Ala Lys Val Asn Arg Ser Thr Ala Leu Leu Lys Ser Leu Ser

3470 3475 3480
Ala Glu Arg Glu Arg Trp Glu Lys Thr Ser Glu Thr Phe Lys Asn

3485 3490 3495
Gln Met Ser Thr Ile Ala Gly Asp Cys Leu Leu Ser Ala Ala Phe

3500 3505 3510
Ile Ala Tyr Ala Gly Tyr Phe Asp Gln Gln Met Arg Gln Asn Leu

3515 3520 3525
Phe Thr Thr Trp Ser His His Leu Gln Gln Ala Asn Ile Gln Phe

3530 3535 3540
Arg Thr Asp Ile Ala Arg Thr Glu Tyr Leu Ser Asn Ala Asp Glu

3545 3550 3555
Arg Leu Arg Trp Gln Ala Ser Ser Leu Pro Ala Asp Asp Leu Cys

3560 3565 3570
Thr Glu Asn Ala Ile Met Leu Lys Arg Phe Asn Arg Tyr Pro Leu

3575 3580 3585
Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gln Ala Thr Glu Phe Ile Met Asn Glu

3590 3595 3600
Tyr Lys Asp Arg Lys Ile Thr Arg Thr Ser Phe Leu Asp Asp Ala

3605 3610 3615
Phe Arg Lys Asn Leu Glu Ser Ala Leu Arg Phe Gly Asn Pro Leu

3620 3625 3630
Leu Val Gln Asp Val Glu Ser Tyr Asp Pro Val Leu Asn Pro Val

3635 3640 3645
Leu Asn Arg Glu Val Arg Arg Thr Gly Gly Arg Val Leu Ile Thr

3650 3655 3660
Leu Gly Asp Gln Asp Ile Asp Leu Ser Pro Ser Phe Val Ile Phe

3665 3670 3675
Leu Ser Thr Arg Asp Pro Thr Val Glu Phe Pro Pro Asp Leu Cys

3680 3685 3690
Ser Arg Val Thr Phe Val Asn Phe Thr Val Thr Arg Ser Ser Leu

3695 3700 3705
Gln Ser Gln Cys Leu Asn Glu Val Leu Lys Ala Glu Arg Pro Asp

3710 3715 3720
Val Asp Glu Lys Arg Ser Asp Leu Leu Lys Leu Gln Gly Glu Phe

3725 3730 3735
Gln Leu Arg Leu Arg Gln Leu Glu Lys Ser Leu Leu Gln Ala Leu

3740 3745 3750

Asn Glu Val Lys Gly Arg Ile	Leu Asp Asp Asp Thr	Ile Ile Thr
3755	3760	3765
Thr Leu Glu Asn Leu Lys Arg	Glu Ala Ala Glu Val	Thr Arg Lys
3770	3775	3780
Val Glu Glu Thr Asp Ile Val	Met Gln Glu Val Glu	Thr Val Ser
3785	3790	3795
Gln Gln Tyr Leu Pro Leu Ser	Thr Ala Cys Ser Ser	Ile Tyr Phe
3800	3805	3810
Thr Met Glu Ser Leu Lys Gln	Ile His Phe Leu Tyr	Gln Tyr Ser
3815	3820	3825
Leu Gln Phe Phe Leu Asp Ile	Tyr His Asn Val Leu	Tyr Glu Asn
3830	3835	3840
Pro Asn Leu Lys Gly Val Thr	Asp His Thr Gln Arg	Leu Ser Ile
3845	3850	3855
Ile Thr Lys Asp Leu Phe Gln	Val Ala Phe Asn Arg	Val Ala Arg
3860	3865	3870
Gly Met Leu His Gln Asp His	Ile Thr Phe Ala Met	Leu Leu Ala
3875	3880	3885
Arg Ile Lys Leu Lys Gly Thr	Val Gly Glu Pro Thr	Tyr Asp Ala
3890	3895	3900
Glu Phe Gln His Phe Leu Arg	Gly Asn Glu Ile Val	Leu Ser Ala
3905	3910	3915
Gly Ser Thr Pro Arg Ile Gln	Gly Leu Thr Val Glu	Gln Ala Glu
3920	3925	3930
Ala Val Val Arg Leu Ser Cys	Leu Pro Ala Phe Lys	Asp Leu Ile
3935	3940	3945
Ala Lys Val Gln Ala Asp Glu	Gln Phe Gly Ile Trp	Leu Asp Ser
3950	3955	3960
Ser Ser Pro Glu Gln Thr Val	Pro Tyr Leu Trp Ser	Glu Glu Thr
3965	3970	3975
Pro Ala Thr Pro Ile Gly Gln	Ala Ile His Arg Leu	Leu Leu Ile

3980	3985	3990
Gln Ala Phe Arg Pro Asp Arg Leu Leu Ala Met Ala His Met Phe		
3995	4000	4005
Val Ser Thr Asn Leu Gly Glu Ser Phe Met Ser Ile Met Glu Gln		
4010	4015	4020
Pro Leu Asp Leu Thr His Ile Val Gly Thr Glu Val Lys Pro Asn		
4025	4030	4035
Thr Pro Val Leu Met Cys Ser Val Pro Gly Tyr Asp Ala Ser Gly		
4040	4045	4050
His Val Glu Asp Leu Ala Ala Glu Gln Asn Thr Gln Ile Thr Ser		
4055	4060	4065
Ile Ala Ile Gly Ser Ala Glu Gly Phe Asn Gln Ala Asp Lys Ala		
4070	4075	4080
Ile Asn Thr Ala Val Lys Ser Gly Arg Trp Val Met Leu Lys Asn		
4085	4090	4095
Val His Leu Ala Pro Gly Trp Leu Met Gln Leu Glu Lys Lys Leu		
4100	4105	4110
His Ser Leu Gln Pro His Ala Cys Phe Arg Leu Phe Leu Thr Met		
4115	4120	4125
Glu Ile Asn Pro Lys Val Pro Val Asn Leu Leu Arg Ala Gly Arg		
4130	4135	4140
Ile Phe Val Phe Glu Pro Pro Pro Gly Val Lys Ala Asn Met Leu		
4145	4150	4155
Arg Thr Phe Ser Ser Ile Pro Val Ser Arg Ile Cys Lys Ser Pro		
4160	4165	4170
Asn Glu Arg Ala Arg Leu Tyr Phe Leu Leu Ala Trp Phe His Ala		
4175	4180	4185
Ile Ile Gln Glu Arg Leu Arg Tyr Ala Pro Leu Gly Trp Ser Lys		
4190	4195	4200
Lys Tyr Glu Phe Gly Glu Ser Asp Leu Arg Ser Ala Cys Asp Thr		
4205	4210	4215

Val Asp Thr Trp Leu Asp Asp Thr Ala Lys Gly Arg Gln Asn Ile		
4220	4225	4230
Ser Pro Asp Lys Ile Pro Trp Ser Ala Leu Lys Thr Leu Met Ala		
4235	4240	4245
Gln Ser Ile Tyr Gly Gly Arg Val Asp Asn Glu Phe Asp Gln Arg		
4250	4255	4260
Leu Leu Asn Thr Phe Leu Glu Arg Leu Phe Thr Thr Arg Ser Phe		
4265	4270	4275
Asp Ser Glu Phe Lys Leu Ala Cys Lys Val Asp Gly His Lys Asp		
4280	4285	4290
Ile Gln Met Pro Asp Gly Ile Arg Arg Glu Glu Phe Val Gln Trp		
4295	4300	4305
Val Glu Leu Leu Pro Asp Thr Gln Thr Pro Ser Trp Leu Gly Leu		
4310	4315	4320
Pro Asn Asn Ala Glu Arg Val Leu Leu Thr Thr Gln Gly Val Asp		
4325	4330	4335
Met Ile Ser Lys Met Leu Lys Met Gln Met Leu Glu Asp Glu Asp		
4340	4345	4350
Asp Leu Ala Tyr Ala Glu Thr Glu Lys Lys Thr Arg Thr Asp Ser		
4355	4360	4365
Thr Ser Asp Gly Arg Pro Ala Trp Met Arg Thr Leu His Thr Thr		
4370	4375	4380
Ala Ser Asn Trp Leu His Leu Ile Pro Gln Thr Leu Ser His Leu		
4385	4390	4395
Lys Arg Thr Val Glu Asn Ile Lys Asp Pro Leu Phe Arg Phe Phe		
4400	4405	4410
Glu Arg Glu Val Lys Met Gly Ala Lys Leu Leu Gln Asp Val Arg		
4415	4420	4425
Gln Asp Leu Ala Asp Val Val Gln Val Cys Glu Gly Lys Lys Lys		
4430	4435	4440
Gln Thr Asn Tyr Leu Arg Thr Leu Ile Asn Glu Leu Val Lys Gly		

4445 4450 4455
 Ile Leu Pro Arg Ser Trp Ser His Tyr Thr Val Pro Ala Gly Met
 4460 4465 4470
 Thr Val Ile Gln Trp Val Ser Asp Phe Ser Glu Arg Ile Lys Gln
 4475 4480 4485
 Leu Gln Asn Ile Ser Leu Ala Ala Ala Ser Gly Gly Ala Lys Glu

4490 4495 4500
 Leu Lys Asn Ile His Val Cys Leu Gly Gly Leu Phe Val Pro Glu
 4505 4510 4515
 Ala Tyr Ile Thr Ala Thr Arg Gln Tyr Val Ala Gln Ala Asn Ser
 4520 4525 4530
 Trp Ser Leu Glu Glu Leu Cys Leu Glu Val Asn Val Thr Thr Ser
 4535 4540 4545
 Gln Gly Ala Thr Leu Asp Ala Cys Ser Phe Gly Val Thr Gly Leu

4550 4555 4560
 Lys Leu Gln Gly Ala Thr Cys Asn Asn Asn Lys Leu Ser Leu Ser
 4565 4570 4575
 Asn Ala Ile Ser Thr Ala Leu Pro Leu Thr Gln Leu Arg Trp Val
 4580 4585 4590
 Lys Gln Thr Asn Thr Glu Lys Lys Ala Ser Val Val Thr Leu Pro
 4595 4600 4605
 Val Tyr Leu Asn Phe Thr Arg Ala Asp Leu Ile Phe Thr Val Asp

4610 4615 4620
 Phe Glu Ile Ala Thr Lys Glu Asp Pro Arg Ser Phe Tyr Glu Arg
 4625 4630 4635
 Gly Val Ala Val Leu Cys Thr Glu
 4640 4645

<210> 58

<211> 328

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Ala Ala Gly Ile Val Ala Ser Arg Arg Leu Arg Asp Leu Leu Thr
1 5 10 15
Arg Arg Leu Thr Gly Ser Asn Tyr Pro Gly Leu Ser Ile Ser Leu Arg

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

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

145 150 155 160
Lys Pro Val Ile Ala Ala Val His Gly Gly Cys Ile Gly Gly Gly Val
 165 170 175
Asp Leu Val Thr Ala Cys Asp Ile Arg Tyr Cys Ala Gln Asp Ala Phe
 180 185 190
Phe Gln Val Lys Glu Val Asp Val Gly Leu Ala Ala Asp Val Gly Thr
 195 200 205
Leu Gln Arg Leu Pro Lys Val Ile Gly Asn Gln Ser Leu Val Asn Glu

 210 215 220
Leu Ala Phe Thr Ala Arg Lys Met Met Ala Asp Glu Ala Leu Gly Ser
225 230 235 240
Gly Leu Val Ser Arg Val Phe Pro Asp Lys Glu Val Met Leu Asp Ala

245 250 255
Ala Leu Ala Leu Ala Ala Glu Ile Ser Ser Lys Ser Pro Val Ala Val
260 265 270
Gln Ser Thr Lys Val Asn Leu Leu Tyr Ser Arg Asp His Ser Val Ala
275 280 285
Glu Ser Leu Asn Tyr Val Ala Ser Trp Asn Met Ser Met Leu Gln Thr
290 295 300
Gln Asp Leu Val Lys Ser Val Gln Ala Thr Thr Glu Asn Lys Glu Leu
305 310 315 320
Lys Thr Val Thr Phe Ser Lys Leu
325

<210> 59

<211> 858

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Met Val Asn Phe Thr Val Asp Gln Ile Arg Ala Ile Met Asp Lys Lys

1 5 10 15
Ala Asn Ile Arg Asn Met Ser Val Ile Ala His Val Asp His Gly Lys
20 25 30
Ser Thr Leu Thr Asp Ser Leu Val Cys Lys Ala Gly Ile Ile Ala Ser
35 40 45
Ala Arg Ala Gly Glu Thr Arg Phe Thr Asp Thr Arg Lys Asp Glu Gln
50 55 60
Glu Arg Cys Ile Thr Ile Lys Ser Thr Ala Ile Ser Leu Phe Tyr Glu
65 70 75 80
Leu Ser Glu Asn Asp Leu Asn Phe Ile Lys Gln Ser Lys Asp Gly Ala
85 90 95
Gly Phe Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser Pro Gly His Val Asp Phe Ser
100 105 110
Ser Glu Val Thr Ala Ala Leu Arg Val Thr Asp Gly Ala Leu Val Val
115 120 125

Val Asp Cys Val Ser Gly Val Cys Val Gln Thr Glu Thr Val Leu Arg

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

195 200 205
Leu Gly Thr Val Gly Phe Gly Ser Gly Leu His Gly Trp Ala Phe Thr
210 215 220
Leu Lys Gln Phe Ala Glu Met Tyr Val Ala Lys Phe Ala Ala Lys Gly
225 230 235 240
Glu Gly Gln Leu Gly Pro Ala Glu Arg Ala Lys Lys Val Glu Asp Met
245 250 255
Met Lys Lys Leu Trp Gly Asp Arg Tyr Phe Asp Pro Ala Asn Gly Lys

260 265 270
Phe Ser Lys Ser Ala Thr Ser Pro Glu Gly Lys Lys Leu Pro Arg Thr
275 280 285
Phe Cys Gln Leu Ile Leu Asp Pro Ile Phe Lys Val Phe Asp Ala Ile
290 295 300
Met Asn Phe Lys Lys Glu Glu Thr Ala Lys Leu Ile Glu Lys Leu Asp
305 310 315 320
Ile Lys Leu Asp Ser Glu Asp Lys Asp Lys Glu Gly Lys Pro Leu Leu

325 330 335
Lys Ala Val Met Arg Arg Trp Leu Pro Ala Gly Asp Ala Leu Leu Gln
340 345 350
Met Ile Thr Ile His Leu Pro Ser Pro Val Thr Ala Gln Lys Tyr Arg
355 360 365
Cys Glu Leu Leu Tyr Glu Gly Pro Pro Asp Asp Glu Ala Ala Met Gly

370 375 380
 Ile Lys Ser Cys Asp Pro Lys Gly Pro Leu Met Met Tyr Ile Ser Lys

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

 405 410 415
 Phe Ser Gly Leu Val Ser Thr Gly Leu Lys Val Arg Ile Met Gly Pro

 420 425 430
 Asn Tyr Thr Pro Gly Lys Lys Glu Asp Leu Tyr Leu Lys Pro Ile Gln

 435 440 445
 Arg Thr Ile Leu Met Met Gly Arg Tyr Val Glu Pro Ile Glu Asp Val

 450 455 460
 Pro Cys Gly Asn Ile Val Gly Leu Val Gly Val Asp Gln Phe Leu Val

 465 470 475 480
 Lys Thr Gly Thr Ile Thr Thr Phe Glu His Ala His Asn Met Arg Val

 485 490 495
 Met Lys Phe Ser Val Ser Pro Val Val Arg Val Ala Val Glu Ala Lys

 500 505 510
 Asn Pro Ala Asp Leu Pro Lys Leu Val Glu Gly Leu Lys Arg Leu Ala

 515 520 525
 Lys Ser Asp Pro Met Val Gln Cys Ile Ile Glu Glu Ser Gly Glu His

 530 535 540
 Ile Ile Ala Gly Ala Gly Glu Leu His Leu Glu Ile Cys Leu Lys Asp

 545 550 555 560
 Leu Glu Glu Asp His Ala Cys Ile Pro Ile Lys Lys Ser Asp Pro Val

 565 570 575
 Val Ser Tyr Arg Glu Thr Val Ser Glu Glu Ser Asn Val Leu Cys Leu

 580 585 590
 Ser Lys Ser Pro Asn Lys His Asn Arg Leu Tyr Met Lys Ala Arg Pro

 595 600 605
 Phe Pro Asp Gly Leu Ala Glu Asp Ile Asp Lys Gly Glu Val Ser Ala

 610 615 620

Arg Gln Glu Leu Lys Gln Arg Ala Arg Tyr Leu Ala Glu Lys Tyr Glu
 625 630 635 640
 Trp Asp Val Ala Glu Ala Arg Lys Ile Trp Cys Phe Gly Pro Asp Gly

 645 650 655
 Thr Gly Pro Asn Ile Leu Thr Asp Ile Thr Lys Gly Val Gln Tyr Leu
 660 665 670

Asn Glu Ile Lys Asp Ser Val Val Ala Gly Phe Gln Trp Ala Thr Lys
 675 680 685

Glu Gly Ala Leu Cys Glu Glu Asn Met Arg Gly Val Arg Phe Asp Val
 690 695 700

His Asp Val Thr Leu His Ala Asp Ala Ile His Arg Gly Gly Gly Gln

705 710 715 720
 Ile Ile Pro Thr Ala Arg Arg Cys Leu Tyr Ala Ser Val Leu Thr Ala
 725 730 735

Gln Pro Arg Leu Met Glu Pro Ile Tyr Leu Val Glu Ile Gln Cys Pro
 740 745 750

Glu Gln Val Val Gly Gly Ile Tyr Gly Val Leu Asn Arg Lys Arg Gly
 755 760 765

His Val Phe Glu Glu Ser Gln Val Ala Gly Thr Pro Met Phe Val Val

 770 775 780
 Lys Ala Tyr Leu Pro Val Asn Glu Ser Phe Gly Phe Thr Ala Asp Leu
 785 790 795 800

Arg Ser Asn Thr Gly Gly Gln Ala Phe Pro Gln Cys Val Phe Asp His
 805 810 815

Trp Gln Ile Leu Pro Gly Asp Pro Phe Asp Asn Ser Ser Arg Pro Ser
 820 825 830

Gln Val Val Ala Glu Thr Arg Lys Arg Lys Gly Leu Lys Glu Gly Ile

 835 840 845
 Pro Ala Leu Asp Asn Phe Leu Asp Lys Leu
 850 855

<210> 60

<211> 411

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Ala Thr Thr Ala Thr Met Ala Thr Ser Gly Ser Ala Arg Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu Lys Glu Glu Asp Met Thr Lys Val Glu Phe Glu Thr Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Leu Leu Arg Gly Ile Tyr Ala Tyr Gly Phe Glu Lys Pro Ser Ala Ile

50 55 60

Gln Gln Arg Ala Ile Lys Gln Ile Ile Lys Gly Arg Asp Val Ile Ala

65 70 75 80

Gln Ser Gln Ser Gly Thr Gly Lys Thr Ala Thr Phe Ser Ile Ser Val

85 90 95

Leu Gln Cys Leu Asp Ile Gln Val Arg Glu Thr Gln Ala Leu Ile Leu

100 105 110

Ala Pro Thr Arg Glu Leu Ala Val Gln Ile Gln Lys Gly Leu Leu Ala

115 120 125

Leu Gly Asp Tyr Met Asn Val Gln Cys His Ala Cys Ile Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Val Gly Glu Asp Ile Arg Lys Leu Asp Tyr Gly Gln His Val Val

145 150 155 160

Ala Gly Thr Pro Gly Arg Val Phe Asp Met Ile Arg Arg Arg Ser Leu

165 170 175

Arg Thr Arg Ala Ile Lys Met Leu Val Leu Asp Glu Ala Asp Glu Met

180 185 190

Leu Asn Lys Gly Phe Lys Glu Gln Ile Tyr Asp Val Tyr Arg Tyr Leu

195 200 205

Pro Pro Ala Thr Gln Val Val Leu Ile Ser Ala Thr Leu Pro His Glu

210 215 220

Ile Leu Glu Met Thr Asn Lys Phe Met Thr Asp Pro Ile Arg Ile Leu

225 230 235 240

Val Lys Arg Asp Glu Leu Thr Leu Glu Gly Ile Lys Gln Phe Phe Val

245 250 255

Ala Val Glu Arg Glu Glu Trp Lys Phe Asp Thr Leu Cys Asp Leu Tyr

260 265 270

Asp Thr Leu Thr Ile Thr Gln Ala Val Ile Phe Cys Asn Thr Lys Arg

275 280 285

Lys Val Asp Trp Leu Thr Glu Lys Met Arg Glu Ala Asn Phe Thr Val

290 295 300

Ser Ser Met His Gly Asp Met Pro Gln Lys Glu Arg Glu Ser Ile Met

305 310 315 320

Lys Glu Phe Arg Ser Gly Ala Ser Arg Val Leu Ile Ser Thr Asp Val

325 330 335

Trp Ala Arg Gly Leu Asp Val Pro Gln Val Ser Leu Ile Ile Asn Tyr

340 345 350

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

355 360 365

Gly Arg Tyr Gly Arg Lys Gly Val Ala Ile Asn Phe Val Lys Asn Asp

370 375 380

Asp Ile Arg Ile Leu Arg Asp Ile Glu Gln Tyr Tyr Ser Thr Gln Ile

385 390 395 400

Asp Glu Met Pro Met Asn Val Ala Asp Leu Ile

405 410

<210> 61

<211> 434

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Met Ser Ile Leu Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly

1 5 10 15

Asn Pro Thr Val Glu Val Asp Leu Phe Thr Ser Lys Gly Leu Phe Arg
 20 25 30
 Ala Ala Val Pro Ser Gly Ala Ser Thr Gly Ile Tyr Glu Ala Leu Glu
 35 40 45
 Leu Arg Asp Asn Asp Lys Thr Arg Tyr Met Gly Lys Gly Val Ser Lys
 50 55 60
 Ala Val Glu His Ile Asn Lys Thr Ile Ala Pro Ala Leu Val Ser Lys
 65 70 75 80
 Lys Leu Asn Val Thr Glu Gln Glu Lys Ile Asp Lys Leu Met Ile Glu
 85 90 95
 Met Asp Gly Thr Glu Asn Lys Ser Lys Phe Gly Ala Asn Ala Ile Leu
 100 105 110
 Gly Val Ser Leu Ala Val Cys Lys Ala Gly Ala Val Glu Lys Gly Val
 115 120 125
 Pro Leu Tyr Arg His Ile Ala Asp Leu Ala Gly Asn Ser Glu Val Ile
 130 135 140
 Leu Pro Val Pro Ala Phe Asn Val Ile Asn Gly Gly Ser His Ala Gly
 145 150 155 160
 Asn Lys Leu Ala Met Gln Glu Phe Met Ile Leu Pro Val Gly Ala Ala
 165 170 175
 Asn Phe Arg Glu Ala Met Arg Ile Gly Ala Glu Val Tyr His Asn Leu
 180 185 190
 Lys Asn Val Ile Lys Glu Lys Tyr Gly Lys Asp Ala Thr Asn Val Gly
 195 200 205
 Asp Glu Gly Gly Phe Ala Pro Asn Ile Leu Glu Asn Lys Glu Gly Leu
 210 215 220
 Glu Leu Leu Lys Thr Ala Ile Gly Lys Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Val Ile Gly Met Asp Val Ala Ala Ser Glu Phe Phe Arg Ser Gly Lys
 245 250 255
 Tyr Asp Leu Asp Phe Lys Ser Pro Asp Asp Pro Ser Arg Tyr Ile Ser

260 265 270
 Pro Asp Gln Leu Ala Asp Leu Tyr Lys Ser Phe Ile Lys Asp Tyr Pro
 275 280 285
 Val Val Ser Ile Glu Asp Pro Phe Asp Gln Asp Asp Trp Gly Ala Trp
 290 295 300
 Gln Lys Phe Thr Ala Ser Ala Gly Ile Gln Val Val Gly Asp Asp Leu
 305 310 315 320
 Thr Val Thr Asn Pro Lys Arg Ile Ala Lys Ala Val Asn Glu Lys Ser

 325 330 335
 Cys Asn Cys Leu Leu Leu Lys Val Asn Gln Ile Gly Ser Val Thr Glu
 340 345 350
 Ser Leu Gln Ala Cys Lys Leu Ala Gln Ala Asn Gly Trp Gly Val Met
 355 360 365
 Val Ser His Arg Ser Gly Glu Thr Glu Asp Thr Phe Ile Ala Asp Leu
 370 375 380
 Val Val Gly Leu Cys Thr Gly Gln Ile Lys Thr Gly Ala Pro Cys Arg

 385 390 395 400
 Ser Glu Arg Leu Ala Lys Tyr Asn Gln Leu Leu Arg Ile Glu Glu Glu
 405 410 415
 Leu Gly Ser Lys Ala Lys Phe Ala Gly Arg Asn Phe Arg Asn Pro Leu
 420 425 430
 Ala Lys

<210> 62

<211> 586

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Pro Lys Pro Ile Asn Val Arg Val Thr Thr Met Asp Ala Glu Leu
 1 5 10 15

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

Val Val Lys Thr Ile Gly Leu Arg Glu Val Trp Tyr Phe Gly Leu His
35 40 45

Tyr Val Asp Asn Lys Gly Phe Pro Thr Trp Leu Lys Leu Asp Lys Lys
50 55 60

Val Ser Ala Gln Glu Val Arg Lys Glu Asn Pro Leu Gln Phe Lys Phe
65 70 75 80

Arg Ala Lys Phe Tyr Pro Glu Asp Val Ala Glu Glu Leu Ile Gln Asp
85 90 95

Ile Thr Gln Lys Leu Phe Phe Leu Gln Val Lys Glu Gly Ile Leu Ser
100 105 110

Asp Glu Ile Tyr Cys Pro Pro Glu Thr Ala Val Leu Leu Gly Ser Tyr
115 120 125

Ala Val Gln Ala Lys Phe Gly Asp Tyr Asn Lys Glu Val His Lys Ser
130 135 140

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

His Lys Leu Thr Arg Asp Gln Trp Glu Asp Arg Ile Gln Val Trp His
165 170 175

Ala Glu His Arg Gly Met Leu Lys Asp Asn Ala Met Leu Glu Tyr Leu
180 185 190

Lys Ile Ala Gln Asp Leu Glu Met Tyr Gly Ile Asn Tyr Phe Glu Ile
195 200 205

Lys Asn Lys Lys Gly Thr Asp Leu Trp Leu Gly Val Asp Ala Leu Gly
210 215 220

Leu Asn Ile Tyr Glu Lys Asp Asp Lys Leu Thr Pro Lys Ile Gly Phe
225 230 235 240

Pro Trp Ser Glu Ile Arg Asn Ile Ser Phe Asn Asp Lys Lys Phe Val
245 250 255

Ile Lys Pro Ile Asp Lys Lys Ala Pro Asp Phe Val Phe Tyr Ala Pro
260 265 270

Arg Leu Arg Ile Asn Lys Arg Ile Leu Gln Leu Cys Met Gly Asn His

275	280	285	
Glu Leu Tyr Met Arg Arg Arg Lys Pro Asp Thr Ile Glu Val Gln Gln			
290	295	300	
Met Lys Ala Gln Ala Arg Glu Glu Lys His Gln Lys Gln Leu Glu Arg			
305	310	315	320
Gln Gln Leu Glu Thr Glu Lys Lys Arg Arg Glu Thr Val Glu Arg Glu			
325	330	335	
Lys Glu Gln Met Met Arg Glu Lys Glu Glu Leu Met Leu Arg Leu Gln			
340	345	350	
Asp Tyr Glu Glu Lys Thr Lys Lys Ala Glu Arg Glu Leu Ser Glu Gln			
355	360	365	
Ile Gln Arg Ala Leu Gln Leu Glu Glu Glu Arg Lys Arg Ala Gln Glu			
370	375	380	
Glu Ala Glu Arg Leu Glu Ala Asp Arg Met Ala Ala Leu Arg Ala Lys			
385	390	395	400
Glu Glu Leu Glu Arg Gln Ala Val Asp Gln Ile Lys Ser Gln Glu Gln			
405	410	415	
Leu Ala Ala Glu Leu Ala Glu Tyr Thr Ala Lys Ile Ala Leu Leu Glu			
420	425	430	
Glu Ala Arg Arg Arg Lys Glu Asp Glu Val Glu Glu Trp Gln His Arg			
435	440	445	
Ala Lys Glu Ala Gln Asp Asp Leu Val Lys Thr Lys Glu Glu Leu His			
450	455	460	
Leu Val Met Thr Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Val Tyr Glu Pro			
465	470	475	480
Val Ser Tyr His Val Gln Glu Ser Leu Gln Asp Glu Gly Ala Glu Pro			
485	490	495	
Thr Gly Tyr Ser Ala Glu Leu Ser Ser Glu Gly Ile Arg Asp Asp Arg			
500	505	510	
Asn Glu Glu Lys Arg Ile Thr Glu Ala Glu Lys Asn Glu Arg Val Gln			
515	520	525	

Arg Gln Leu Leu Thr Leu Ser Ser Glu Leu Ser Gln Ala Arg Asp Glu
530 535 540

Asn Lys Arg Thr His Asn Asp Ile Ile His Asn Glu Asn Met Arg Gln
545 550 555 560

Gly Arg Asp Lys Tyr Lys Thr Leu Arg Gln Ile Arg Gln Gly Asn Thr
565 570 575

Lys Gln Arg Ile Asp Glu Phe Glu Ala Leu
580 585

<210> 63

<211> 697

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Gly Pro Asp Arg Lys Glu Val Pro Leu Ser Arg Gly Thr Gln Ala
1 5 10 15

Val Val Val Gly Lys Gly Arg Gly Ala Pro Gly Asp Asp Ser Ser Met
20 25 30

Gly Gly Arg Pro Ser Ser Pro Leu Asp Lys Gln Gln Arg Gln His Leu
35 40 45

Arg Gly Gln Val Asp Thr Leu Leu Arg Asn Phe Leu Pro Cys Tyr Arg
50 55 60

Gly Gln Leu Ala Ala Ser Val Leu Arg Gln Ile Ser Arg Glu Leu Gly
65 70 75 80

Pro Gln Glu Pro Thr Gly Ser Gln Leu Leu Arg Ser Lys Lys Leu Pro
85 90 95

Arg Val Arg Glu His Arg Gly Pro Leu Thr Gln Leu Arg Gly His Pro
100 105 110

Pro Arg Trp Gln Pro Ile Phe Cys Val Leu Arg Gly Asp Gly Arg Leu
115 120 125

Glu Trp Phe Ser His Lys Glu Glu Tyr Glu Asn Gly Gly His Cys Leu
130 135 140

Gly Ser Thr Ala Leu Thr Gly Tyr Thr Leu Leu Thr Ser Gln Arg Glu

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

 Leu Phe Leu Gln His Pro Phe Arg Arg His Leu Cys Phe Ser Ala Ala
 195 200 205
 Thr Arg Glu Ala Gln His Ala Trp Arg Leu Ala Leu Gln Gly Gly Ile
 210 215 220
 Arg Leu Gln Gly Ile Val Leu Gln Arg Ser Gln Ala Pro Ala Ala Arg
 225 230 235 240
 Ala Phe Leu Asp Ala Val Arg Leu Tyr Arg Gln His Gln Gly His Phe
 245 250 255

 Gly Asp Asp Asp Val Thr Leu Gly Ser Asp Ala Glu Val Leu Thr Ala
 260 265 270
 Val Leu Met Arg Glu Gln Leu Pro Ala Leu Arg Ala Gln Thr Leu Pro
 275 280 285
 Gly Leu Arg Gly Ala Gly Arg Ala Arg Ala Trp Ala Trp Thr Glu Leu
 290 295 300
 Leu Asp Ala Val His Ala Ala Val Leu Ala Gly Ala Ser Ala Gly Leu
 305 310 315 320

 Cys Ala Phe Gln Pro Glu Lys Asp Glu Leu Leu Ala Ser Leu Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Arg Pro Asp Val Asp Gln Leu Leu Arg Gln Arg Ala Arg Val
 340 345 350
 Ala Gly Arg Leu Arg Thr Asp Ile Arg Gly Pro Leu Glu Ser Cys Leu
 355 360 365
 Arg Arg Glu Val Asp Pro Gln Leu Pro Arg Val Val Gln Thr Leu Leu
 370 375 380

 Arg Thr Val Glu Ala Ser Leu Glu Ala Val Arg Thr Leu Leu Ala Gln
 385 390 395 400

Gly Met Asp Arg Leu Ser His Arg Leu Arg Gln Ser Pro Ser Gly Thr
 405 410 415
 Arg Leu Arg Arg Glu Val Tyr Ser Phe Gly Glu Met Pro Trp Asp Leu
 420 425 430
 Ala Leu Met Gln Thr Cys Tyr Arg Glu Ala Glu Arg Ser Arg Gly Arg
 435 440 445

 Leu Gly Gln Leu Ala Ala Pro Phe Gly Phe Leu Gly Met Gln Ser Leu
 450 455 460
 Val Phe Gly Ala Gln Asp Leu Ala Gln Gln Leu Met Ala Asp Ala Val
 465 470 475 480
 Ala Thr Phe Leu Gln Leu Ala Asp Gln Cys Leu Thr Thr Ala Leu Asn
 485 490 495
 Cys Asp Gln Ala Ala Gln Arg Leu Glu Arg Val Arg Gly Arg Val Leu
 500 505 510

 Lys Lys Phe Lys Ser Asp Ser Gly Leu Ala Gln Arg Arg Phe Ile Arg
 515 520 525
 Gly Trp Gly Leu Cys Ile Phe Leu Pro Phe Val Leu Ser Gln Leu Glu
 530 535 540
 Pro Gly Cys Lys Lys Glu Leu Pro Glu Phe Glu Gly Asp Val Leu Ala
 545 550 555 560
 Val Gly Ser Gln Ala Leu Thr Thr Glu Gly Ile Tyr Glu Asp Val Ile
 565 570 575

 Arg Gly Cys Leu Leu Gln Arg Ile Asp Gln Glu Leu Lys Lys Thr Leu
 580 585 590
 Gly Ala Asn Asp Val Ser Cys Thr Leu Asp Gly Cys Leu Glu Val Pro
 595 600 605
 Trp Glu Gln Glu Gly Ala Ala Pro Asn Leu Asn Leu Val Ser Ser Phe
 610 615 620
 Leu Ala Gly Arg Gln Ala Phe Thr Asp Phe Leu Cys Leu Pro Ala Lys
 625 630 635 640

 Ser Ser Ala Asn Trp Ile Leu Ala Ala Ser Leu Leu Ser Cys Ser Cys

645 650 655
 Phe Arg Ser Gly Phe His Arg Asp Ser Arg Val Phe Leu Val Gln Leu
 660 665 670
 Ala Glu Gly Leu Ser His Ser Leu Glu Thr Val Ser Ser His Ser Val
 675 680 685
 Trp Ser Phe Arg Pro Thr Pro Arg Gln
 690 695
 <210> 64
 <211> 760
 <212> PRT
 <213>
 > Homo sapiens
 <400> 64
 Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His
 20 25 30
 Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu
 35 40 45
 Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly
 50 55 60

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

 Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly Glu Phe Val Arg Gly Asn
 130 135 140
 Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser
 145 150 155 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro
 165 170 175
 Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile
 180 185 190

 Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Ala Thr
 195 200 205
 Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala
 210 215 220
 Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly
 225 230 235 240
 Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly
 245 250 255

 Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro
 260 265 270
 Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser
 275 280 285
 Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val
 290 295 300
 Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile
 305 310 315 320

 Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln
 325 330 335
 Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val
 340 345 350
 Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe
 355 360 365
 Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val
 370 375 380

 Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile
 385 390 395 400
 Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu

	405		410		415
Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr					
	420		425		430
Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys					
	435		440		445
Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu					
	450		455		460
Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg					
465		470		475	480
Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn					
	485		490		495
Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu					
	500		505		510
Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe					
	515		520		525
Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro					
	530		535		540
Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr					
545		550		555	560
Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly					
	565		570		575
Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu					
	580		585		590
Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile					
	595		600		605
Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser					
	610		615		620
Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu					
625		630		635	640
Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr					
	645		650		655

Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp
660 665 670

Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr
675 680 685

Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His Gly Thr Ala Asp Asp Asn
690 695 700

Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala
705 710 715 720

Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu
725 730 735

Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu
740 745 750

Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp
755 760

<210> 65

<211> 387

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Met Ala Gly Ser Glu Pro Arg Ser Gly Thr Asn Ser Pro Pro Pro Pro
1 5 10 15

Phe Ser Asp Trp Gly Arg Leu Glu Ala Ala Ile Leu Ser Gly Trp Lys
20 25 30

Thr Phe Trp Gln Ser Val Ser Lys Glu Arg Val Ala Arg Thr Thr Ser
35 40 45

Arg Glu Glu Val Asp Glu Ala Ala Ser Thr Leu Thr Arg Leu Pro Ile
50 55 60

Asp Val Gln Leu Tyr Ile Leu Ser Phe Leu Ser Pro His Asp Leu Cys
65 70 75 80

Gln Leu Gly Ser Thr Asn His Tyr Trp Asn Glu Thr Val Arg Asp Pro
85 90 95

Ile Leu Trp Arg Tyr Phe Leu Leu Arg Asp Leu Pro Ser Trp Ser Ser

100	105	110
Val Asp Trp Lys Ser Leu Pro Asp Leu Glu Ile Leu Lys Lys Pro Ile		
115	120	125
Ser Glu Val Thr Asp Gly Ala Phe Phe Asp Tyr Met Ala Val Tyr Arg		
130	135	140
Met Cys Cys Pro Tyr Thr Arg Arg Ala Ser Lys Ser Ser Arg Pro Met		
145	150	155
160		
Tyr Gly Ala Val Thr Ser Phe Leu His Ser Leu Ile Ile Gln Asn Glu		
165	170	175
Pro Arg Phe Ala Met Phe Gly Pro Gly Leu Glu Glu Leu Asn Thr Ser		
180	185	190
Leu Val Leu Ser Leu Met Ser Ser Glu Glu Leu Cys Pro Thr Ala Gly		
195	200	205
Leu Pro Gln Arg Gln Ile Asp Gly Ile Gly Ser Gly Val Asn Phe Gln		
210	215	220
Leu Asn Asn Gln His Lys Phe Asn Ile Leu Ile Leu Tyr Ser Thr Thr		
225	230	235
240		
Arg Lys Glu Arg Asp Arg Ala Arg Glu Glu His Thr Ser Ala Val Asn		
245	250	255
Lys Met Phe Ser Arg His Asn Glu Gly Asp Asp Gln Gln Gly Ser Arg		
260	265	270
Tyr Ser Val Ile Pro Gln Ile Gln Lys Val Cys Glu Val Val Asp Gly		
275	280	285
Phe Ile Tyr Val Ala Asn Ala Glu Ala His Lys Arg His Glu Trp Gln		
290	295	300
Asp Glu Phe Ser His Ile Met Ala Met Thr Asp Pro Ala Phe Gly Ser		
305	310	315
320		
Ser Gly Arg Pro Leu Leu Val Leu Ser Cys Ile Ser Gln Gly Asp Val		
325	330	335
Lys Arg Met Pro Cys Phe Tyr Leu Ala His Glu Leu His Leu Asn Leu		
340	345	350

Leu Asn His Pro Trp Leu Val Gln Asp Thr Glu Ala Glu Thr Leu Thr
355 360 365

Gly Phe Leu Asn Gly Ile Glu Trp Ile Leu Glu Glu Val Glu Ser Lys
370 375 380

Arg Ala Arg

385

<210> 66

<211> 491

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Lys Arg Met Val Ser Trp Ser Phe His Lys Leu Lys Thr Met Lys
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Leu Leu Cys Val Phe Leu Val Lys Ser Gln Gly
20 25 30

Val Asn Asp Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg Gly His Arg Pro
35 40 45

Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg Pro Ala Pro Pro

50 55 60

Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg Ala Arg Pro Ala Lys Ala Ala Ala
65 70 75 80

Thr Gln Lys Lys Val Glu Arg Lys Ala Pro Asp Ala Gly Gly Cys Leu
85 90 95

His Ala Asp Pro Asp Leu Gly Val Leu Cys Pro Thr Gly Cys Gln Leu
100 105 110

Gln Glu Ala Leu Leu Gln Gln Glu Arg Pro Ile Arg Asn Ser Val Asp

115 120 125

Glu Leu Asn Asn Asn Val Glu Ala Val Ser Gln Thr Ser Ser Ser Ser
130 135 140

Phe Gln Tyr Met Tyr Leu Leu Lys Asp Leu Trp Gln Lys Arg Gln Lys
145 150 155 160

Gln Val Lys Asp Asn Glu Asn Val Val Asn Glu Tyr Ser Ser Glu Leu

165 170 175
 Glu Lys His Gln Leu Tyr Ile Asp Glu Thr Val Asn Ser Asn Ile Pro

 180 185 190
 Thr Asn Leu Arg Val Leu Arg Ser Ile Leu Glu Asn Leu Arg Ser Lys
 195 200 205
 Ile Gln Lys Leu Glu Ser Asp Val Ser Ala Gln Met Glu Tyr Cys Arg
 210 215 220
 Thr Pro Cys Thr Val Ser Cys Asn Ile Pro Val Val Ser Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Cys Glu Glu Ile Ile Arg Lys Gly Gly Glu Thr Ser Glu Met Tyr Leu

 245 250 255
 Ile Gln Pro Asp Ser Ser Val Lys Pro Tyr Arg Val Tyr Cys Asp Met
 260 265 270
 Asn Thr Glu Asn Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln Asn Arg Gln Asp Gly
 275 280 285
 Ser Val Asp Phe Gly Arg Lys Trp Asp Pro Tyr Lys Gln Gly Phe Gly
 290 295 300
 Asn Val Ala Thr Asn Thr Asp Gly Lys Asn Tyr Cys Gly Leu Pro Gly

 305 310 315 320
 Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Asp Lys Ile Ser Gln Leu Thr Arg Met Gly
 325 330 335
 Pro Thr Glu Leu Leu Ile Glu Met Glu Asp Trp Lys Gly Asp Lys Val
 340 345 350
 Lys Ala His Tyr Gly Gly Phe Thr Val Gln Asn Glu Ala Asn Lys Tyr
 355 360 365
 Gln Ile Ser Val Asn Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly Asn Ala Leu Met

 370 375 380
 Asp Gly Ala Ser Gln Leu Met Gly Glu Asn Arg Thr Met Thr Ile His
 385 390 395 400
 Asn Gly Met Phe Phe Ser Thr Tyr Asp Arg Asp Asn Asp Gly Trp Leu
 405 410 415

Thr Ser Asp Pro Arg Lys Gln Cys Ser Lys Glu Asp Gly Gly Gly Trp
420 425 430

Trp Tyr Asn Arg Cys His Ala Ala Asn Pro Asn Gly Arg Tyr Tyr Trp

435 440 445
Gly Gly Gln Tyr Thr Trp Asp Met Ala Lys His Gly Thr Asp Asp Gly
450 455 460

Val Val Trp Met Asn Trp Lys Gly Ser Trp Tyr Ser Met Arg Lys Met
465 470 475 480

Ser Met Lys Ile Arg Pro Phe Phe Pro Gln Gln
485 490

<210> 67

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Met Ser Trp Ser Leu His Pro Arg Asn Leu Ile Leu Tyr Phe Tyr Ala

1 5 10 15
Leu Leu Phe Leu Ser Ser Thr Cys Val Ala Tyr Val Ala Thr Arg Asp
20 25 30

Asn Cys Cys Ile Leu Asp Glu Arg Phe Gly Ser Tyr Cys Pro Thr Thr
35 40 45

Cys Gly Ile Ala Asp Phe Leu Ser Thr Tyr Gln Thr Lys Val Asp Lys
50 55 60

Asp Leu Gln Ser Leu Glu Asp Ile Leu His Gln Val Glu Asn Lys Thr

65 70 75 80
Ser Glu Val Lys Gln Leu Ile Lys Ala Ile Gln Leu Thr Tyr Asn Pro
85 90 95

Asp Glu Ser Ser Lys Pro Asn Met Ile Asp Ala Ala Thr Leu Lys Ser
100 105 110

Arg Lys Met Leu Glu Glu Ile Met Lys Tyr Glu Ala Ser Ile Leu Thr
115 120 125

His Asp Ser Ser Ile Arg Tyr Leu Gln Glu Ile Tyr Asn Ser Asn Asn

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

195 200 205
Glu Ile Asp Gly Ser Gly Asn Gly Trp Thr Val Phe Gln Lys Arg Leu
210 215 220
Asp Gly Ser Val Asp Phe Lys Lys Asn Trp Ile Gln Tyr Lys Glu Gly
225 230 235 240
Phe Gly His Leu Ser Pro Thr Gly Thr Thr Glu Phe Trp Leu Gly Asn
245 250 255
Glu Lys Ile His Leu Ile Ser Thr Gln Ser Ala Ile Pro Tyr Ala Leu

260 265 270
Arg Val Glu Leu Glu Asp Trp Asn Gly Arg Thr Ser Thr Ala Asp Tyr
275 280 285
Ala Met Phe Lys Val Gly Pro Glu Ala Asp Lys Tyr Arg Leu Thr Tyr
290 295 300
Ala Tyr Phe Ala Gly Gly Asp Ala Gly Asp Ala Phe Asp Gly Phe Asp
305 310 315 320
Phe Gly Asp Asp Pro Ser Asp Lys Phe Phe Thr Ser His Asn Gly Met

325 330 335
Gln Phe Ser Thr Trp Asp Asn Asp Asn Asp Lys Phe Glu Gly Asn Cys
340 345 350
Ala Glu Gln Asp Gly Ser Gly Trp Trp Met Asn Lys Cys His Ala Gly
355 360 365
His Leu Asn Gly Val Tyr Tyr Gln Gly Gly Thr Tyr Ser Lys Ala Ser

370 375 380
 Thr Pro Asn Gly Tyr Asp Asn Gly Ile Ile Trp Ala Thr Trp Lys Thr

 385 390 395 400
 Arg Trp Tyr Ser Met Lys Lys Thr Thr Met Lys Ile Ile Pro Phe Asn

 405 410 415
 Arg Leu Thr Ile Gly Glu Gly Gln Gln His His Leu Gly Gly Ala Lys

 420 425 430
 Gln Val Arg Pro Glu His Pro Ala Glu Thr Glu Tyr Asp Ser Leu Tyr

 435 440 445
 Pro Glu Asp Asp Leu

 450

 <210
 > 68
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 Met Ala Glu Lys Phe Asp Cys His Tyr Cys Arg Asp Pro Leu Gln Gly
 1 5 10 15
 Lys Lys Tyr Val Gln Lys Asp Gly His His Cys Cys Leu Lys Cys Phe
 20 25 30
 Asp Lys Phe Cys Ala Asn Thr Cys Val Glu Cys Arg Lys Pro Ile Gly
 35 40 45
 Ala Asp Ser Lys Glu Val His Tyr Lys Asn Arg Phe Trp His Asp Thr

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

115 120 125
 Cys Ser Asn Cys Lys Gln Val Ile Gly Thr Gly Ser Phe Phe Pro Lys
 130 135 140
 Gly Glu Asp Phe Tyr Cys Val Thr Cys His Glu Thr Lys Phe Ala Lys
 145 150 155 160
 His Cys Val Lys Cys Asn Lys Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Tyr
 165 170 175
 Gln Asp Gln Pro Trp His Ala Asp Cys Phe Val Cys Val Thr Cys Ser

 180 185 190
 Lys Lys Leu Ala Gly Gln Arg Phe Thr Ala Val Glu Asp Gln Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Val Asp Cys Tyr Lys Asn Phe Val Ala Lys Lys Cys Ala Gly Cys
 210 215 220
 Lys Asn Pro Ile Thr Gly Lys Arg Thr Val Ser Arg Val Ser His Pro
 225 230 235 240
 Val Ser Lys Ala Arg Lys Pro Pro Val Cys His Gly Lys Arg Leu Pro

 245 250 255
 Leu Thr Leu Phe Pro Ser Ala Asn Leu Arg Gly Arg His Pro Gly Gly
 260 265 270
 Glu Arg Thr Cys Pro Ser Trp Val Val Val Leu Tyr Arg Lys Asn Arg
 275 280 285
 Ser Leu Ala Ala Pro Arg Gly Pro Gly Leu Val Lys Ala Pro Val Trp
 290 295 300
 Trp Pro Met Lys Asp Asn Pro Gly Thr Thr Thr Ala Ser Thr Ala Lys

 305 310 315 320
 Asn Ala Pro

<210> 69

<211> 2647

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Met Ser Ser Ser His Ser Arg Ala Gly Gln Ser Ala Ala Gly Ala Ala
1 5 10 15
Pro Gly Gly Gly Val Asp Thr Arg Asp Ala Glu Met Pro Ala Thr Glu
20 25 30
Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys Ile Gln Gln Asn Thr
35 40 45
Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys Val Ser Lys Arg Ile
50 55 60
Ala Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu Arg Leu Ile Ala Leu
65 70 75 80
Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Lys Met His Arg Lys His Asn Gln Arg
85 90 95
Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val Ser Val Ala Leu Glu
100 105 110
Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser Ile Asp Ser Lys Ala
115 120 125
Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly Leu Ile Trp Thr Leu
130 135 140
Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp Asp Glu Glu Glu Asp
145 150 155 160
Glu Glu Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg Leu Leu Gly Trp Ile
165 170 175
Gln Asn Lys Leu Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn Phe Ser Arg Asp Trp
180 185 190
Gln Ser Gly Arg Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp Ser Cys Ala Pro Gly
195 200 205
Leu Cys Pro Asp Trp Asp Ser Trp Asp Ala Ser Lys Pro Val Thr Asn
210 215 220
Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp Leu Gly Ile Pro Gln
225 230 235 240
Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn Val Asp Glu His Ser

	245	250	255
Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala Lys Leu Lys Pro Gly			
	260	265	270
Ala Pro Leu Arg Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys Ala Arg Ala Tyr Gly			
	275	280	285
Pro Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys Lys Arg Ala Glu Phe			
	290	295	300
Thr Val Glu Thr Arg Ser Ala Gly Gln Gly Glu Val Leu Val Tyr Val			
305	310	315	320
Glu Asp Pro Ala Gly His Gln Glu Glu Ala Lys Val Thr Ala Asn Asn			
	325	330	335
Asp Lys Asn Arg Thr Phe Ser Val Trp Tyr Val Pro Glu Val Thr Gly			
	340	345	350
Thr His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln His Ile Ala Lys Ser			
	355	360	365
Pro Phe Glu Val Tyr Val Asp Lys Ser Gln Gly Asp Ala Ser Lys Val			
	370	375	380
Thr Ala Gln Gly Pro Gly Leu Glu Pro Ser Gly Asn Ile Ala Asn Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Tyr Phe Glu Ile Phe Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Glu Val			
	405	410	415
Glu Val Val Ile Gln Asp Pro Met Gly Gln Lys Gly Thr Val Glu Pro			
	420	425	430
Gln Leu Glu Ala Arg Gly Asp Ser Thr Tyr Arg Cys Ser Tyr Gln Pro			
	435	440	445
Thr Met Glu Gly Val His Thr Val His Val Thr Phe Ala Gly Val Pro			
	450	455	460
Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Thr Val Thr Val Gly Gln Ala Cys Asn Pro			
465	470	475	480
Ser Ala Cys Arg Ala Val Gly Arg Gly Leu Gln Pro Lys Gly Val Arg			
	485	490	495

Val Lys Glu Thr Ala Asp Phe Lys Val Tyr Thr Lys Gly Ala Gly Ser
500 505 510

Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro Lys Gly Glu Glu Arg Val
515 520 525

Lys Gln Lys Asp Leu Gly Asp Gly Val Tyr Gly Phe Glu Tyr Tyr Pro
530 535 540

Met Val Pro Gly Thr Tyr Ile Val Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gln Asn
545 550 555 560

Ile Gly Arg Ser Pro Phe Glu Val Lys Val Gly Thr Glu Cys Gly Asn
565 570 575

Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Val Val Gly
580 585 590

Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala Ile Gly Asp Asp Val Gly Thr
595 600 605

Leu Gly Phe Ser Val Glu Gly Pro Ser Gln Ala Lys Ile Glu Cys Asp
610 615 620

Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val Arg Tyr Trp Pro Gln Glu Ala
625 630 635 640

Gly Glu Tyr Ala Val His Val Leu Cys Asn Ser Glu Asp Ile Arg Leu
645 650 655

Ser Pro Phe Met Ala Asp Ile Arg Asp Ala Pro Gln Asp Phe His Pro
660 665 670

Asp Arg Val Lys Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Lys Thr Gly Val Ala
675 680 685

Val Asn Lys Pro Ala Glu Phe Thr Val Asp Ala Lys His Gly Gly Lys
690 695 700

Ala Pro Leu Arg Val Gln Val Gln Asp Asn Glu Gly Cys Pro Val Glu
705 710 715 720

Ala Leu Val Lys Asp Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Ser Tyr Val
725 730 735

Pro Arg Lys Pro Val Lys His Thr Ala Met Val Ser Trp Gly Gly Val

740	745	750	
Ser Ile Pro Asn Ser Pro Phe Arg Val Asn Val Gly Ala Gly Ser His			
755	760	765	
Pro Asn Lys Val Lys Val Tyr Gly Pro Gly Val Ala Lys Thr Gly Leu			
770	775	780	
Lys Ala His Glu Pro Thr Tyr Phe Thr Val Asp Cys Ala Glu Ala Gly			
785	790	795	800
Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ala Pro Gly Val Val Gly			
805	810	815	
Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp Ile Ile Arg Asn Asp Asn Asp			
820	825	830	
Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Arg Gly Ala Gly Ser Tyr Thr Ile			
835	840	845	
Met Val Leu Phe Ala Asp Gln Ala Thr Pro Thr Ser Pro Ile Arg Val			
850	855	860	
Lys Val Glu Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val Lys Ala Glu Gly Pro			
865	870	875	880
Gly Leu Ser Arg Thr Gly Val Glu Leu Gly Lys Pro Thr His Phe Thr			
885	890	895	
Val Asn Ala Lys Ala Ala Gly Lys Gly Lys Leu Asp Val Gln Phe Ser			
900	905	910	
Gly Leu Thr Lys Gly Asp Ala Val Arg Asp Val Asp Ile Ile Asp His			
915	920	925	
His Asp Asn Thr Tyr Thr Val Lys Tyr Thr Pro Val Gln Gln Gly Pro			
930	935	940	
Val Gly Val Asn Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro Ile Pro Lys Ser Pro			
945	950	955	960
Phe Ser Val Ala Val Ser Pro Ser Leu Asp Leu Ser Lys Ile Lys Val			
965	970	975	
Ser Gly Leu Gly Glu Lys Val Asp Val Gly Lys Asp Gln Glu Phe Thr			
980	985	990	

Val Lys Ser Lys Gly Ala Gly Gly Gln Gly Lys Val Ala Ser Lys Ile
 995 1000 1005

Val Gly Pro Ser Gly Ala Ala Val Pro Cys Lys Val Glu Pro Gly
 1010 1015 1020

Leu Gly Ala Asp Asn Ser Val Val Arg Phe Leu Pro Arg Glu Glu
 1025 1030 1035

Gly Pro Tyr Glu Val Glu Val Thr Tyr Asp Gly Val Pro Val Pro
 1040 1045 1050

Gly Ser Pro Phe Pro Leu Glu Ala Val Ala Pro Thr Lys Pro Ser
 1055 1060 1065

Lys Val Lys Ala Phe Gly Pro Gly Leu Gln Gly Gly Ser Ala Gly
 1070 1075 1080

Ser Pro Ala Arg Phe Thr Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr Gly
 1085 1090 1095

Gly Leu Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala Gln Leu Glu
 1100 1105 1110

Cys Leu Asp Asn Gly Asp Gly Thr Cys Ser Val Ser Tyr Val Pro
 1115 1120 1125

Thr Glu Pro Gly Asp Tyr Asn Ile Asn Ile Leu Phe Ala Asp Thr
 1130 1135 1140

His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala His Val Val Pro Cys Phe
 1145 1150 1155

Asp Ala Ser Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro Gly Leu Glu Arg Ala
 1160 1165 1170

Thr Ala Gly Glu Val Gly Gln Phe Gln Val Asp Cys Ser Ser Ala
 1175 1180 1185

Gly Ser Ala Glu Leu Thr Ile Glu Ile Cys Ser Glu Ala Gly Leu
 1190 1195 1200

Pro Ala Glu Val Tyr Ile Gln Asp His Gly Asp Gly Thr His Thr
 1205 1210 1215

Ile Thr Tyr Ile Pro Leu Cys Pro Gly Ala Tyr Thr Val Thr Ile

1220	1225	1230
Lys Tyr Gly Gly Gln Pro Val	Pro Asn Phe Pro Ser	Lys Leu Gln
1235	1240	1245
Val Glu Pro Ala Val Asp Thr	Ser Gly Val Gln Cys	Tyr Gly Pro
1250	1255	1260
Gly Ile Glu Gly Gln Gly Val	Phe Arg Glu Ala Thr	Thr Glu Phe
1265	1270	1275
Ser Val Asp Ala Arg Ala Leu	Thr Gln Thr Gly Gly	Pro His Val
1280	1285	1290
Lys Ala Arg Val Ala Asn Pro	Ser Gly Asn Leu Thr	Glu Thr Tyr
1295	1300	1305
Val Gln Asp Arg Gly Asp Gly	Met Tyr Lys Val Glu	Tyr Thr Pro
1310	1315	1320
Tyr Glu Glu Gly Leu His Ser	Val Asp Val Thr Tyr	Asp Gly Ser
1325	1330	1335
Pro Val Pro Ser Ser Pro Phe	Gln Val Pro Val Thr	Glu Gly Cys
1340	1345	1350
Asp Pro Ser Arg Val Arg Val	His Gly Pro Gly Ile	Gln Ser Gly
1355	1360	1365
Thr Thr Asn Lys Pro Asn Lys	Phe Thr Val Glu Thr	Arg Gly Ala
1370	1375	1380
Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu	Ala Val Glu Gly Pro	Ser Glu Ala
1385	1390	1395
Lys Met Ser Cys Met Asp Asn	Lys Asp Gly Ser Cys	Ser Val Glu
1400	1405	1410
Tyr Ile Pro Tyr Glu Ala Gly	Thr Tyr Ser Leu Asn	Val Thr Tyr
1415	1420	1425
Gly Gly His Gln Val Pro Gly	Ser Pro Phe Lys Val	Pro Val His
1430	1435	1440
Asp Val Thr Asp Ala Ser Lys	Val Lys Cys Ser Gly	Pro Gly Leu
1445	1450	1455

Ser Pro Gly Met Val Arg Ala Asn Leu Pro Gln Ser Phe Gln Val
1460 1465 1470

Asp Thr Ser Lys Ala Gly Val Ala Pro Leu Gln Val Lys Val Gln
1475 1480 1485

Gly Pro Lys Gly Leu Val Glu Pro Val Asp Val Val Asp Asn Ala
1490 1495 1500

Asp Gly Thr Gln Thr Val Asn Tyr Val Pro Ser Arg Glu Gly Pro
1505 1510 1515

Tyr Ser Ile Ser Val Leu Tyr Gly Asp Glu Glu Val Pro Arg Ser
1520 1525 1530

Pro Phe Lys Val Lys Val Leu Pro Thr His Asp Ala Ser Lys Val
1535 1540 1545

Lys Ala Ser Gly Pro Gly Leu Asn Thr Thr Gly Val Pro Ala Ser
1550 1555 1560

Leu Pro Val Glu Phe Thr Ile Asp Ala Lys Asp Ala Gly Glu Gly
1565 1570 1575

Leu Leu Ala Val Gln Ile Thr Asp Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys
1580 1585 1590

Thr His Ile Gln Asp Asn His Asp Gly Thr Tyr Thr Val Ala Tyr
1595 1600 1605

Val Pro Asp Val Thr Gly Arg Tyr Thr Ile Leu Ile Lys Tyr Gly
1610 1615 1620

Gly Asp Glu Ile Pro Phe Ser Pro Tyr Arg Val Arg Ala Val Pro
1625 1630 1635

Thr Gly Asp Ala Ser Lys Cys Thr Val Thr Val Ser Ile Gly Gly
1640 1645 1650

His Gly Leu Gly Ala Gly Ile Gly Pro Thr Ile Gln Ile Gly Glu
1655 1660 1665

Glu Thr Val Ile Thr Val Asp Thr Lys Ala Ala Gly Lys Gly Lys
1670 1675 1680

Val Thr Cys Thr Val Cys Thr Pro Asp Gly Ser Glu Val Asp Val

1685	1690	1695
Asp Val Val Glu Asn Glu Asp Gly Thr Phe Asp Ile Phe Tyr Thr		
1700	1705	1710
Ala Pro Gln Pro Gly Lys Tyr Val Ile Cys Val Arg Phe Gly Gly		
1715	1720	1725
Glu His Val Pro Asn Ser Pro Phe Gln Val Thr Ala Leu Ala Gly		
1730	1735	1740
Asp Gln Pro Ser Val Gln Pro Pro Leu Arg Ser Gln Gln Leu Ala		
1745	1750	1755
Pro Gln Tyr Thr Tyr Ala Gln Gly Gly Gln Gln Thr Trp Ala Pro		
1760	1765	1770
Glu Arg Pro Leu Val Gly Val Asn Gly Leu Asp Val Thr Ser Leu		
1775	1780	1785
Arg Pro Phe Asp Leu Val Ile Pro Phe Thr Ile Lys Lys Gly Glu		
1790	1795	1800
Ile Thr Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Val Ala Gln Pro		
1805	1810	1815
Thr Ile Thr Asp Asn Lys Asp Gly Thr Val Thr Val Arg Tyr Ala		
1820	1825	1830
Pro Ser Glu Ala Gly Leu His Glu Met Asp Ile Arg Tyr Asp Asn		
1835	1840	1845
Met His Ile Pro Gly Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Tyr Val		
1850	1855	1860
Asn Cys Gly His Val Thr Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Thr His Gly		
1865	1870	1875
Val Val Asn Lys Pro Ala Thr Phe Thr Val Asn Thr Lys Asp Ala		
1880	1885	1890
Gly Glu Gly Gly Leu Ser Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Lys Ala		
1895	1900	1905
Glu Ile Ser Cys Thr Asp Asn Gln Asp Gly Thr Cys Ser Val Ser		
1910	1915	1920

Tyr Leu Pro Val Leu Pro Gly Asp Tyr Ser Ile Leu Val Lys Tyr
1925 1930 1935

Asn Glu Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Thr Ala Arg Val Thr
1940 1945 1950

Gly Asp Asp Ser Met Arg Met Ser His Leu Lys Val Gly Ser Ala
1955 1960 1965

Ala Asp Ile Pro Ile Asn Ile Ser Glu Thr Asp Leu Ser Leu Leu
1970 1975 1980

Thr Ala Thr Val Val Pro Pro Ser Gly Arg Glu Glu Pro Cys Leu
1985 1990 1995

Leu Lys Arg Leu Arg Asn Gly His Val Gly Ile Ser Phe Val Pro
2000 2005 2010

Lys Glu Thr Gly Glu His Leu Val His Val Lys Lys Asn Gly Gln
2015 2020 2025

His Val Ala Ser Ser Pro Ile Pro Val Val Ile Ser Gln Ser Glu
2030 2035 2040

Ile Gly Asp Ala Ser Arg Val Arg Val Ser Gly Gln Gly Leu His
2045 2050 2055

Glu Gly His Thr Phe Glu Pro Ala Glu Phe Ile Ile Asp Thr Arg
2060 2065 2070

Asp Ala Gly Tyr Gly Gly Leu Ser Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser
2075 2080 2085

Lys Val Asp Ile Asn Thr Glu Asp Leu Glu Asp Gly Thr Cys Arg
2090 2095 2100

Val Thr Tyr Cys Pro Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Ile Ile Asn Ile
2105 2110 2115

Lys Phe Ala Asp Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Ser Val Lys
2120 2125 2130

Val Thr Gly Glu Gly Arg Val Lys Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg
2135 2140 2145

Arg Ala Pro Ser Val Ala Asn Val Gly Ser His Cys Asp Leu Ser

2150	2155	2160
Leu Lys Ile Pro Glu Ile Ser	Ile Gln Asp Met Thr	Ala Gln Val
2165	2170	2175
Thr Ser Pro Ser Gly Lys Thr	His Glu Ala Glu Ile	Val Glu Gly
2180	2185	2190
Glu Asn His Thr Tyr Cys Ile	Arg Phe Val Pro Ala	Glu Met Gly
2195	2200	2205
Thr His Thr Val Ser Val Lys	Tyr Lys Gly Gln His	Val Pro Gly
2210	2215	2220
Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val	Gly Pro Leu Gly Glu	Gly Gly Ala
2225	2230	2235
His Lys Val Arg Ala Gly Gly	Pro Gly Leu Glu Arg	Ala Glu Ala
2240	2245	2250
Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser	Ile Trp Thr Arg Glu	Ala Gly Ala
2255	2260	2265
Gly Gly Leu Ala Ile Ala Val	Glu Gly Pro Ser Lys	Ala Glu Ile
2270	2275	2280
Ser Phe Glu Asp Arg Lys Asp	Gly Ser Cys Gly Val	Ala Tyr Val
2285	2290	2295
Val Gln Glu Pro Gly Asp Tyr	Glu Val Ser Val Lys	Phe Asn Glu
2300	2305	2310
Glu His Ile Pro Asp Ser Pro	Phe Val Val Pro Val	Ala Ser Pro
2315	2320	2325
Ser Gly Asp Ala Arg Arg Leu	Thr Val Ser Ser Leu	Gln Glu Ser
2330	2335	2340
Gly Leu Lys Val Asn Gln Pro	Ala Ser Phe Ala Val	Ser Leu Asn
2345	2350	2355
Gly Ala Lys Gly Ala Ile Asp	Ala Lys Val His Ser	Pro Ser Gly
2360	2365	2370
Ala Leu Glu Glu Cys Tyr Val	Thr Glu Ile Asp Gln	Asp Lys Tyr
2375	2380	2385

Ala Val	Arg Phe Ile Pro Arg	Glu Asn Gly Val Tyr	Leu Ile Asp
2390	2395	2400	
Val Lys	Phe Asn Gly Thr His	Ile Pro Gly Ser Pro	Phe Lys Ile
2405	2410	2415	
Arg Val	Gly Glu Pro Gly His	Gly Gly Asp Pro Gly	Leu Val Ser
2420	2425	2430	
Ala Tyr	Gly Ala Gly Leu Glu	Gly Gly Val Thr Gly	Asn Pro Ala
2435	2440	2445	
Glu Phe	Val Val Asn Thr Ser	Asn Ala Gly Ala Gly	Ala Leu Ser
2450	2455	2460	
Val Thr	Ile Asp Gly Pro Ser	Lys Val Lys Met Asp	Cys Gln Glu
2465	2470	2475	
Cys Pro	Glu Gly Tyr Arg Val	Thr Tyr Thr Pro Met	Ala Pro Gly
2480	2485	2490	
Ser Tyr	Leu Ile Ser Ile Lys	Tyr Gly Gly Pro Tyr	His Ile Gly
2495	2500	2505	
Gly Ser	Pro Phe Lys Ala Lys	Val Thr Gly Pro Arg	Leu Val Ser
2510	2515	2520	
Asn His	Ser Leu His Glu Thr	Ser Ser Val Phe Val	Asp Ser Leu
2525	2530	2535	
Thr Lys	Ala Thr Cys Ala Pro	Gln His Gly Ala Pro	Gly Pro Gly
2540	2545	2550	
Pro Ala	Asp Ala Ser Lys Val	Val Ala Lys Gly Leu	Gly Leu Ser
2555	2560	2565	
Lys Ala	Tyr Val Gly Gln Lys	Ser Ser Phe Thr Val	Asp Cys Ser
2570	2575	2580	
Lys Ala	Gly Asn Asn Met Leu	Leu Val Gly Val His	Gly Pro Arg
2585	2590	2595	
Thr Pro	Cys Glu Glu Ile Leu	Val Lys His Val Gly	Ser Arg Leu
2600	2605	2610	
Tyr Ser	Val Ser Tyr Leu Leu	Lys Asp Lys Gly Glu	Tyr Thr Leu

2615				2620				2625							
Val	Val	Lys	Trp	Gly	Asp	Glu	His	Ile	Pro	Gly	Ser	Pro	Tyr	Arg	
2630				2635				2640							
Val	Val	Val	Pro												
2645															
<210> 70															
<211> 597															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 70															
Met	Phe	Ala	Ser	Cys	His	Cys	Val	Pro	Arg	Gly	Arg	Arg	Thr	Met	Lys
1				5				10				15			
Met	Ile	His	Phe	Arg	Ser	Ser	Ser	Val	Lys	Ser	Leu	Ser	Gln	Glu	Met
20				25				30							
Arg	Cys	Thr	Ile	Arg	Leu	Leu	Asp	Asp	Ser	Glu	Ile	Ser	Cys	His	Ile
35				40				45							
Gln	Arg	Glu	Thr	Lys	Gly	Gln	Phe	Leu	Ile	Asp	His	Ile	Cys	Asn	Tyr
50				55				60							
Tyr	Ser	Leu	Leu	Glu	Lys	Asp	Tyr	Phe	Gly	Ile	Arg	Tyr	Val	Asp	Pro
65				70				75				80			
Glu	Lys	Gln	Arg	His	Trp	Leu	Glu	Pro	Asn	Lys	Ser	Ile	Phe	Lys	Gln
85				90				95							
Met	Lys	Thr	His	Pro	Pro	Tyr	Thr	Met	Cys	Phe	Arg	Val	Lys	Phe	Tyr
100				105				110							
Pro	His	Glu	Pro	Leu	Lys	Ile	Lys	Glu	Glu	Leu	Thr	Arg	Tyr	Leu	Leu
115				120				125							
Tyr	Leu	Gln	Ile	Lys	Arg	Asp	Ile	Phe	His	Gly	Arg	Leu	Leu	Cys	Ser
130				135				140							
Phe	Ser	Asp	Ala	Ala	Tyr	Leu	Gly	Ala	Cys	Ile	Val	Gln	Ala	Glu	Leu
145				150				155				160			
Gly	Asp	Tyr	Asp	Pro	Asp	Glu	His	Pro	Glu	Asn	Tyr	Ile	Ser	Glu	Ph

165	170	175	
Glu Ile Phe Pro Lys Gln Ser Gln Lys Leu Glu Arg Lys Ile Val Glu			
180	185	190	
Ile His Lys Asn Glu Leu Arg Gly Gln Ser Pro Pro Val Ala Glu Phe			
195	200	205	
Asn Leu Leu Leu Lys Ala His Thr Leu Glu Thr Tyr Gly Val Asp Pro			
210	215	220	
His Pro Cys Lys Asp Ser Thr Gly Thr Thr Thr Phe Leu Gly Phe Thr			
225	230	235	240
Ala Ala Gly Phe Val Val Phe Gln Gly Asn Lys Arg Ile His Leu Ile			
245	250	255	
Lys Trp Pro Asp Val Cys Lys Leu Lys Phe Glu Gly Lys Thr Phe Tyr			
260	265	270	
Val Ile Gly Thr Gln Lys Glu Lys Lys Ala Met Leu Ala Phe His Thr			
275	280	285	
Ser Thr Pro Ala Ala Cys Lys His Leu Trp Lys Cys Gly Val Glu Asn			
290	295	300	
Gln Ala Phe Tyr Lys Tyr Ala Lys Ser Ser Gln Ile Lys Thr Val Ser			
305	310	315	320
Ser Ser Lys Ile Phe Phe Lys Gly Ser Arg Phe Arg Tyr Ser Gly Lys			
325	330	335	
Val Ala Lys Glu Val Val Glu Ala Ser Ser Lys Ile Gln Arg Glu Pro			
340	345	350	
Pro Glu Val His Arg Ala Asn Ile Thr Gln Ser Arg Ser Ser His Ser			
355	360	365	
Leu Asn Lys Gln Leu Ile Ile Asn Met Glu Pro Leu Gln Pro Leu Leu			
370	375	380	
Pro Ser Pro Ser Glu Gln Glu Glu Glu Leu Pro Leu Gly Glu Gly Val			
385	390	395	400
Pro Leu Pro Lys Glu Glu Asn Ile Ser Ala Pro Leu Ile Ser Ser Ser			
405	410	415	

Pro Val Lys Ala Ala Arg Glu Tyr Glu Asp Pro Pro Ser Glu Glu Glu

420 425 430
Asp Lys Ile Lys Glu Glu Pro Leu Thr Ile Ser Glu Leu Val Tyr Asn
435 440 445
Pro Ser Ala Ser Leu Leu Pro Thr Pro Val Asp Asp Asp Glu Ile Asp
450 455 460
Met Leu Phe Asp Cys Pro Ser Arg Leu Glu Leu Glu Arg Glu Asp Thr
465 470 475 480
Asp Ser Phe Glu Asp Leu Glu Ala Asp Glu Asn Ala Phe Leu Ile Ala

485 490 495
Glu Glu Glu Glu Leu Lys Glu Ala Arg Arg Ala Leu Ser Trp Ser Tyr
500 505 510
Asp Ile Leu Thr Gly His Ile Arg Val Asn Pro Leu Val Lys Ser Phe
515 520 525
Ser Arg Leu Leu Val Val Gly Leu Gly Leu Leu Leu Phe Val Phe Pro
530 535 540
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Glu Ser Gly Ile Asp Leu Ser Phe Leu Cys

545 550 555 560
Glu Ile Arg Gln Thr Pro Glu Phe Glu Gln Phe His Tyr Glu Tyr Tyr
565 570 575
Cys Pro Leu Lys Glu Trp Val Ala Gly Lys Val His Leu Ile Leu Tyr
580 585 590
Met Leu Gly Cys Ser

595

<210> 71

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Thr Thr Ala Ser Thr Ser Gln Val Arg Gln Asn Tyr His Gln Asp

1 5 10 15

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

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

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

<210> 72

<211> 175

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Ser Ser Gln Ile Arg Gln Asn Tyr Ser Thr Asp Val Glu Ala Ala
1 5 10 15

Val Asn Ser Leu Val Asn Leu Tyr Leu Gln Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu
20 25 30
Ser Leu Gly Phe Tyr Phe Asp Arg Asp Asp Val Ala Leu Glu Gly Val

35 40 45
 Ser His Phe Phe Arg Glu Leu Ala Glu Glu Lys Arg Glu Gly Tyr Glu
 50 55 60
 Arg Leu Leu Lys Met Gln Asn Gln Arg Gly Gly Arg Ala Leu Phe Gln
 65 70 75 80

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

Met Gly Asp His Leu Thr Asn Leu His Arg Leu Gly Gly Pro Glu Ala
 145 150 155 160
 Gly Leu Gly Glu Tyr Leu Phe Glu Arg Leu Thr Leu Lys His Asp
 165 170 175

<210> 73

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Met Arg Ala Pro Gly Met Arg Ser Arg Pro Ala Gly Pro Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Phe Leu Gly Ala Ala Glu Ser Val Arg Arg Ala Gln

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

Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn

85 90 95

Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala

100 105 110

Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly

115 120 125

Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn

130 135 140

Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro

145 150 155 160

His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn

165 170 175

Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu

180 185 190

Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser

195 200 205

Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro

210 215 220

Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp

225 230 235 240

Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys

245 250 255

Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His

260 265 270

His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu

275 280 285

Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp

290 295 300

Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu

305 310 315 320

Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu

325 330 335
 Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln

 340 345 350
 Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala
 355 360 365
 Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr
 370 375 380
 Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu
 385 390 395 400
 His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr

 405 410 415
 Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp
 420 425 430
 Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro
 435 440 445
 Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly
 450 455 460
 Val Lys
 465
 <210> 74
 <211> 456
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74
 Met Arg Lys Ser Pro Gly Leu Ser Asp Cys Leu Trp Ala Trp Ile Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Ser Thr Leu Thr Gly Arg Ser Tyr Gly Gln Pro Ser Leu Gln
 20 25 30
 Asp Glu Leu Lys Asp Asn Thr Thr Val Phe Thr Arg Ile Leu Asp Arg
 35 40 45
 Leu Leu Asp Gly Tyr Asp Asn Arg Leu Arg Pro Gly Leu Gly Glu Arg

50	55	60
Val Thr Glu Val Lys Thr Asp Ile Phe Val Thr Ser Phe Gly Pro Val		
65	70	75
Ser Asp His Asp Met Glu Tyr Thr Ile Asp Val Phe Phe Arg Gln Ser		
85	90	95
Trp Lys Asp Glu Arg Leu Lys Phe Lys Gly Pro Met Thr Val Leu Arg		
100	105	110
Leu Asn Asn Leu Met Ala Ser Lys Ile Trp Thr Pro Asp Thr Phe Phe		
115	120	125
His Asn Gly Lys Lys Ser Val Ala His Asn Met Thr Met Pro Asn Lys		
130	135	140
Leu Leu Arg Ile Thr Glu Asp Gly Thr Leu Leu Tyr Thr Met Arg Leu		
145	150	155
Thr Val Arg Ala Glu Cys Pro Met His Leu Glu Asp Phe Pro Met Asp		
165	170	175
Ala His Ala Cys Pro Leu Lys Phe Gly Ser Tyr Ala Tyr Thr Arg Ala		
180	185	190
Glu Val Val Tyr Glu Trp Thr Arg Glu Pro Ala Arg Ser Val Val Val		
195	200	205
Ala Glu Asp Gly Ser Arg Leu Asn Gln Tyr Asp Leu Leu Gly Gln Thr		
210	215	220
Val Asp Ser Gly Ile Val Gln Ser Ser Thr Gly Glu Tyr Val Val Met		
225	230	235
Thr Thr His Phe His Leu Lys Arg Lys Ile Gly Tyr Phe Val Ile Gln		
245	250	255
Thr Tyr Leu Pro Cys Ile Met Thr Val Ile Leu Ser Gln Val Ser Phe		
260	265	270
Trp Leu Asn Arg Glu Ser Val Pro Ala Arg Thr Val Phe Gly Val Thr		
275	280	285
Thr Val Leu Thr Met Thr Thr Leu Ser Ile Ser Ala Arg Asn Ser Leu		
290	295	300

Pro Lys Val Ala Tyr Ala Thr Ala Met Asp Trp Phe Ile Ala Val Cys
305 310 315 320

Tyr Ala Phe Val Phe Ser Ala Leu Ile Glu Phe Ala Thr Val Asn Tyr
325 330 335

Phe Thr Lys Arg Gly Tyr Ala Trp Asp Gly Lys Ser Val Val Pro Glu
340 345 350

Lys Pro Lys Lys Val Lys Asp Pro Leu Ile Lys Lys Asn Asn Thr Tyr
355 360 365

Ala Pro Thr Ala Thr Ser Tyr Thr Pro Asn Leu Ala Arg Gly Asp Pro
370 375 380

Gly Leu Ala Thr Ile Ala Lys Ser Ala Thr Ile Glu Pro Lys Glu Val
385 390 395 400

Lys Pro Glu Thr Lys Pro Pro Glu Pro Lys Lys Thr Phe Asn Ser Val
405 410 415

Ser Lys Ile Asp Arg Leu Ser Arg Ile Ala Phe Pro Leu Leu Phe Gly
420 425 430

Ile Phe Asn Leu Val Tyr Trp Ala Thr Tyr Leu Asn Arg Glu Pro Gln
435 440 445

Leu Lys Ala Pro Thr Pro His Gln
450 455

<210> 75

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Met Gly Lys Val Lys Val Gly Val Asn Gly Phe Gly Arg Ile Gly Arg
1 5 10 15

Leu Val Thr Arg Ala Ala Phe Asn Ser Gly Lys Val Asp Ile Val Ala
20 25 30

Ile Asn Asp Pro Phe Ile Asp Leu Asn Tyr Met Val Tyr Met Phe Gln
35 40 45

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

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

 Thr Val His Ala Ile Thr Ala Thr Gln Lys Thr Val Asp Gly Pro Ser
 180 185 190
 Gly Lys Leu Trp Arg Asp Gly Arg Gly Ala Leu Gln Asn Ile Ile Pro
 195 200 205
 Ala Ser Thr Gly Ala Ala Lys Ala Val Gly Lys Val Ile Pro Glu Leu
 210 215 220
 Asn Gly Lys Leu Thr Gly Met Ala Phe Arg Val Pro Thr Ala Asn Val
 225 230 235 240

 Ser Val Val Asp Leu Thr Cys Arg Leu Glu Lys Pro Ala Lys Tyr Asp
 245 250 255
 Asp Ile Lys Lys Val Val Lys Gln Ala Ser Glu Gly Pro Leu Lys Gly
 260 265 270
 Ile Leu Gly Tyr Thr Glu His Gln Val Val Ser Ser Asp Phe Asn Ser
 275 280 285
 Asp Thr His Ser Ser Thr Phe Asp Ala Gly Ala Gly Ile Ala Leu Asn

290 295 300

Asp His Phe Val Lys Leu Ile Ser Trp Tyr Asp Asn Glu Phe Gly Tyr
305 310 315 320

Ser Asn Arg Val Val Asp Leu Met Ala His Met Ala Ser Lys Glu
325 330 335

<210> 76
<211> 739
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76

Met Pro Ser Pro Arg Pro Val Leu Leu Arg Gly Ala Arg Ala Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Pro Pro Arg Leu Leu Ala Arg Pro Ser Leu Leu Leu

20 25 30

Arg Arg Ser Leu Ser Ala Ala Ser Cys Pro Pro Ile Ser Leu Pro Ala
35 40 45

Ala Ala Ser Arg Ser Ser Met Asp Gly Ala Gly Ala Glu Glu Val Leu
50 55 60

Ala Pro Leu Arg Leu Ala Val Arg Gln Gln Gly Asp Leu Val Arg Lys
65 70 75 80

Leu Lys Glu Asp Lys Ala Pro Gln Val Asp Val Asp Lys Ala Val Ala

85 90 95

Glu Leu Lys Ala Arg Lys Arg Val Leu Glu Ala Lys Glu Leu Ala Leu
100 105 110

Gln Pro Lys Asp Asp Ile Val Asp Arg Ala Lys Met Glu Asp Thr Leu
115 120 125

Lys Arg Arg Phe Phe Tyr Asp Gln Ala Phe Ala Ile Tyr Gly Gly Val
130 135 140

Ser Gly Leu Tyr Asp Phe Gly Pro Val Gly Cys Ala Leu Lys Asn Asn

145 150 155 160

Ile Ile Gln Thr Trp Arg Gln His Phe Ile Gln Glu Glu Gln Ile Leu

165	170	175	
Glu Ile Asp Cys Thr Met Leu Thr Pro Glu Pro Val Leu Lys Thr Ser			
180	185	190	
Gly His Val Asp Lys Phe Ala Asp Phe Met Val Lys Asp Val Lys Asn			
195	200	205	
Gly Glu Cys Phe Arg Ala Asp His Leu Leu Lys Ala His Leu Gln Lys			
210	215	220	
Leu Met Ser Asp Lys Lys Cys Ser Val Glu Lys Lys Ser Glu Met Glu			
225	230	235	240
Ser Val Leu Ala Gln Leu Asp Asn Tyr Gly Gln Gln Glu Leu Ala Asp			
245	250	255	
Leu Phe Val Asn Tyr Asn Val Lys Ser Pro Ile Thr Gly Asn Asp Leu			
260	265	270	
Ser Pro Pro Val Ser Phe Asn Leu Met Phe Lys Thr Phe Ile Gly Pro			
275	280	285	
Gly Gly Asn Met Pro Gly Tyr Leu Arg Pro Glu Thr Ala Gln Gly Ile			
290	295	300	
Phe Leu Asn Phe Lys Arg Leu Leu Glu Phe Asn Gln Gly Lys Leu Pro			
305	310	315	320
Phe Ala Ala Ala Gln Ile Gly Asn Ser Phe Arg Asn Glu Ile Ser Pro			
325	330	335	
Arg Ser Gly Leu Ile Arg Val Arg Glu Phe Thr Met Ala Glu Ile Glu			
340	345	350	
His Phe Val Asp Pro Ser Glu Lys Asp His Pro Lys Phe Gln Asn Val			
355	360	365	
Ala Asp Leu His Leu Tyr Leu Tyr Ser Ala Lys Ala Gln Val Ser Gly			
370	375	380	
Gln Ser Ala Arg Lys Met Arg Leu Gly Asp Ala Val Glu Gln Gly Val			
385	390	395	400
Ile Asn Asn Thr Val Leu Gly Tyr Phe Ile Gly Arg Ile Tyr Leu Tyr			
405	410	415	

Leu Thr Lys Val Gly Ile Ser Pro Asp Lys Leu Arg Phe Arg Gln His
 420 425 430
 Met Glu Asn Glu Met Ala His Tyr Ala Cys Asp Cys Trp Asp Ala Glu
 435 440 445
 Ser Lys Thr Ser Tyr Gly Trp Ile Glu Ile Val Gly Cys Ala Asp Arg
 450 455 460
 Ser Cys Tyr Asp Leu Ser Cys His Ala Arg Ala Thr Lys Val Pro Leu

 465 470 475 480
 Val Ala Glu Lys Pro Leu Lys Glu Pro Lys Thr Val Asn Val Val Gln
 485 490 495
 Phe Glu Pro Ser Lys Gly Ala Ile Gly Lys Ala Tyr Lys Lys Asp Ala
 500 505 510
 Lys Leu Val Met Glu Tyr Leu Ala Ile Cys Asp Glu Cys Tyr Ile Thr
 515 520 525
 Glu Met Glu Met Leu Leu Asn Glu Lys Gly Glu Phe Thr Ile Glu Thr

 530 535 540
 Glu Gly Lys Thr Phe Gln Leu Thr Lys Asp Met Ile Asn Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Phe Gln Lys Thr Leu Tyr Val Glu Glu Val Val Pro Asn Val Ile Glu
 565 570 575
 Pro Ser Phe Gly Leu Gly Arg Ile Met Tyr Thr Val Phe Glu His Thr
 580 585 590
 Phe His Val Arg Glu Gly Asp Glu Gln Arg Thr Phe Phe Ser Phe Pro

 595 600 605
 Ala Val Val Ala Pro Phe Lys Cys Ser Val Leu Pro Leu Ser Gln Asn
 610 615 620
 Gln Glu Phe Met Pro Phe Val Lys Glu Leu Ser Glu Ala Leu Thr Arg
 625 630 635 640
 His Gly Val Ser His Lys Val Asp Asp Ser Ser Gly Ser Ile Gly Arg
 645 650 655
 Arg Tyr Ala Arg Thr Asp Glu Ile Gly Val Ala Phe Gly Val Thr Ile

660 665 670
 Asp Phe Asp Thr Val Asn Lys Thr Pro His Thr Ala Thr Leu Arg Asp
 675 680 685
 Arg Asp Ser Met Arg Gln Ile Arg Ala Glu Ile Ser Glu Leu Pro Ser
 690 695 700
 Ile Val Gln Asp Leu Ala Asn Gly Asn Ile Thr Trp Ala Asp Val Glu
 705 710 715 720
 Ala Arg Tyr Pro Leu Phe Glu Gly Gln Glu Thr Gly Lys Lys Glu Thr

725 730 735
 Ile Glu Glu

<210> 77

<211> 308

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Pro Gly Gln Glu Leu Arg Thr Val Asn Gly Ser Gln Met Leu Leu
 1 5 10 15
 Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu
 20 25 30
 Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser
 35 40 45

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

Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser
 115 120 125

Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln
130 135 140

Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala
165 170 175

Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg
180 185 190

Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
195 200 205

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
210 215 220

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
225 230 235 240

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
245 250 255

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
260 265 270

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
275 280 285

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
290 295 300

Cys His Cys Ile

305

<210> 78

<211> 782

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Ala Pro His Arg Pro Ala Pro Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu
1 5 10 15

Ala Leu Cys Ala Leu Ser Leu Pro Val Arg Ala Ala Thr Ala Ser Arg

20 25 30
 Gly Ala Ser Gln Ala Gly Ala Pro Gln Gly Arg Val Pro Glu Ala Arg
 35 40 45
 Pro Asn Ser Met Val Val Glu His Pro Glu Phe Leu Lys Ala Gly Lys

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

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

 180 185 190
 Lys Gly Arg Arg Val Val Arg Ala Thr Glu Val Pro Val Ser Trp Glu
 195 200 205
 Ser Phe Asn Asn Gly Asp Cys Phe Ile Leu Asp Leu Gly Asn Asn Ile
 210 215 220
 His Gln Trp Cys Gly Ser Asn Ser Asn Arg Tyr Glu Arg Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Thr Gln Val Ser Lys Gly Ile Arg Asp Asn Glu Arg Ser Gly Arg Ala

 245 250 255
 Arg Val His Val Ser Glu Glu Gly Thr Glu Pro Glu Ala Met Leu Gln
 260 265 270

Val Leu Gly Pro Lys Pro Ala Leu Pro Ala Gly Thr Glu Asp Thr Ala
275 280 285

Lys Glu Asp Ala Ala Asn Arg Lys Leu Ala Lys Leu Tyr Lys Val Ser
290 295 300

Asn Gly Ala Gly Thr Met Ser Val Ser Leu Val Ala Asp Glu Asn Pro

305 310 315 320

Phe Ala Gln Gly Ala Leu Lys Ser Glu Asp Cys Phe Ile Leu Asp His
325 330 335

Gly Lys Asp Gly Lys Ile Phe Val Trp Lys Gly Lys Gln Ala Asn Thr
340 345 350

Glu Glu Arg Lys Ala Ala Leu Lys Thr Ala Ser Asp Phe Ile Thr Lys
355 360 365

Met Asp Tyr Pro Lys Gln Thr Gln Val Ser Val Leu Pro Glu Gly Gly

370 375 380

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

Gln Thr Asp Gly Leu Gly Leu Ser Tyr Leu Ser Ser His Ile Ala Asn
405 410 415

Val Glu Arg Val Pro Phe Asp Ala Ala Thr Leu His Thr Ser Thr Ala
420 425 430

Met Ala Ala Gln His Gly Met Asp Asp Asp Gly Thr Gly Gln Lys Gln

435 440 445

Ile Trp Arg Ile Glu Gly Ser Asn Lys Val Pro Val Asp Pro Ala Thr
450 455 460

Tyr Gly Gln Phe Tyr Gly Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Leu Tyr Asn Tyr
465 470 475 480

Arg His Gly Gly Arg Gln Gly Gln Ile Ile Tyr Asn Trp Gln Gly Ala
485 490 495

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

500 505 510

Leu Asp Glu Glu Leu Gly Gly Thr Pro Val Gln Ser Arg Val Val Gln

515 520 525
 Gly Lys Glu Pro Ala His Leu Met Ser Leu Phe Gly Gly Lys Pro Met
 530 535 540
 Ile Ile Tyr Lys Gly Gly Thr Ser Arg Glu Gly Gly Gln Thr Ala Pro
 545 550 555 560
 Ala Ser Thr Arg Leu Phe Gln Val Arg Ala Asn Ser Ala Gly Ala Thr

 565 570 575
 Arg Ala Val Glu Val Leu Pro Lys Ala Gly Ala Leu Asn Ser Asn Asp
 580 585 590
 Ala Phe Val Leu Lys Thr Pro Ser Ala Ala Tyr Leu Trp Val Gly Thr
 595 600 605
 Gly Ala Ser Glu Ala Glu Lys Thr Gly Ala Gln Glu Leu Leu Arg Val
 610 615 620
 Leu Arg Ala Gln Pro Val Gln Val Ala Glu Gly Ser Glu Pro Asp Gly

 625 630 635 640
 Phe Trp Glu Ala Leu Gly Gly Lys Ala Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Arg
 645 650 655
 Leu Lys Asp Lys Lys Met Asp Ala His Pro Pro Arg Leu Phe Ala Cys
 660 665 670
 Ser Asn Lys Ile Gly Arg Phe Val Ile Glu Glu Val Pro Gly Glu Leu
 675 680 685
 Met Gln Glu Asp Leu Ala Thr Asp Asp Val Met Leu Leu Asp Thr Trp

 690 695 700
 Asp Gln Val Phe Val Trp Val Gly Lys Asp Ser Gln Glu Glu Glu Lys
 705 710 715 720
 Thr Glu Ala Leu Thr Ser Ala Lys Arg Tyr Ile Glu Thr Asp Pro Ala
 725 730 735
 Asn Arg Asp Arg Arg Thr Pro Ile Thr Val Val Lys Gln Gly Phe Glu
 740 745 750
 Pro Pro Ser Phe Val Gly Trp Phe Leu Gly Trp Asp Asp Asp Tyr Trp

 755 760 765

Ser Val Asp Pro Leu Asp Arg Ala Met Ala Glu Leu Ala Ala
770 775 780

<210> 79

<211> 210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Met Pro Pro Tyr Thr Val Val Tyr Phe Pro Val Arg Gly Arg Cys Ala
1 5 10 15
Ala Leu Arg Met Leu Leu Ala Asp Gln Gly Gln Ser Trp Lys Glu Glu
20 25 30

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

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

Leu Ile His Glu Val Leu Ala Pro Gly Cys Leu Asp Ala Phe Pro Leu
165 170 175
Leu Ser Ala Tyr Val Gly Arg Leu Ser Ala Arg Pro Lys Leu Lys Ala
180 185 190
Phe Leu Ala Ser Pro Glu Tyr Val Asn Leu Pro Ile Asn Gly Asn Gly

195 200 205

Lys Gln

210

<210> 80

<211> 560

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Phe Ala Arg Met Ser Asp Leu His Val Leu Leu Leu Met Ala Leu

1 5 10 15

Val Gly Lys Thr Ala Cys Gly Phe Ser Leu Met Ser Leu Leu Glu Ser

20 25 30

Leu Asp Pro Asp Trp Thr Pro Asp Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Glu Asp

35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Asn Thr Ser Ser Thr Leu Thr His Ala Glu Asn

50 55 60

Pro Asp Trp Tyr Tyr Thr Glu Asp Gln Ala Asp Pro Cys Gln Pro Asn

65 70 75 80

Pro Cys Glu His Gly Gly Asp Cys Leu Val His Gly Ser Thr Phe Thr

85 90 95

Cys Ser Cys Leu Ala Pro Phe Ser Gly Asn Lys Cys Gln Lys Val Gln

100 105 110

Asn Thr Cys Lys Asp Asn Pro Cys Gly Arg Gly Gln Cys Leu Ile Thr

115 120 125

Gln Ser Pro Pro Tyr Tyr Arg Cys Val Cys Lys His Pro Tyr Thr Gly

130 135 140

Pro Ser Cys Ser Gln Val Val Pro Val Cys Arg Pro Asn Pro Cys Gln

145 150 155 160

Asn Gly Ala Thr Cys Ser Arg His Lys Arg Arg Ser Lys Phe Thr Cys

165 170 175

Ala Cys Pro Asp Gln Phe Lys Gly Lys Phe Cys Glu Ile Gly Ser Asp

180 185 190

Asp Cys Tyr Val Gly Asp Gly Tyr Ser Tyr Arg Gly Lys Met Asn Arg

195 200 205
 Thr Val Asn Gln His Ala Cys Leu Tyr Trp Asn Ser His Leu Leu Leu
 210 215 220
 Gln Glu Asn Tyr Asn Met Phe Met Glu Asp Ala Glu Thr His Gly Ile
 225 230 235 240
 Gly Glu His Asn Phe Cys Arg Asn Pro Asp Ala Asp Glu Lys Pro Trp
 245 250 255
 Cys Phe Ile Lys Val Thr Asn Asp Lys Val Lys Trp Glu Tyr Cys Asp

260 265 270
 Val Ser Ala Cys Ser Ala Gln Asp Val Ala Tyr Pro Glu Glu Ser Pro
 275 280 285
 Thr Glu Pro Ser Thr Lys Leu Pro Gly Phe Asp Ser Cys Gly Lys Thr
 290 295 300
 Glu Ile Ala Glu Arg Lys Ile Lys Arg Ile Tyr Gly Gly Phe Lys Ser
 305 310 315 320
 Thr Ala Gly Lys His Pro Trp Gln Ala Ser Leu Gln Ser Ser Leu Pro

325 330 335
 Leu Thr Ile Ser Met Pro Gln Gly His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile
 340 345 350
 His Pro Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Thr Asp Ile Lys Thr
 355 360 365
 Arg His Leu Lys Val Val Leu Gly Asp Gln Asp Leu Lys Lys Glu Glu
 370 375 380
 Phe His Glu Gln Ser Phe Arg Val Glu Lys Ile Phe Lys Tyr Ser His

385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Arg Asp Glu Ile Pro His Asn Asp Ile Ala Leu Leu Lys
 405 410 415
 Leu Lys Pro Val Asp Gly His Cys Ala Leu Glu Ser Lys Tyr Val Lys
 420 425 430
 Thr Val Cys Leu Pro Asp Gly Ser Phe Pro Ser Gly Ser Glu Cys His

435 440 445
Ile Ser Gly Trp Gly Val Thr Glu Thr Gly Lys Gly Ser Arg Gln Leu

450 455 460
Leu Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Ala Asn Thr Leu Cys Asn Ser Arg

465 470 475 480
Gln Leu Tyr Asp His Met Ile Asp Asp Ser Met Ile Cys Ala Gly Asn

485 490 495
Leu Gln Lys Pro Gly Gln Asp Thr Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro

500 505 510
Leu Thr Cys Glu Lys Asp Gly Thr Tyr Tyr Val Tyr Gly Ile Val Ser

515 520 525
Trp Gly Leu Glu Cys Gly Lys Arg Pro Gly Val Tyr Thr Gln Val Thr

530 535 540
Lys Phe Leu Asn Trp Ile Lys Ala Thr Ile Lys Ser Glu Ser Gly Phe

545 550 555 560
<210> 81

<211> 728

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Trp Val Thr Lys Leu Leu Pro Ala Leu Leu Leu Gln His Val Leu
1 5 10 15

Leu His Leu Leu Leu Leu Pro Ile Ala Ile Pro Tyr Ala Glu Gly Gln
20 25 30

Arg Lys Arg Arg Asn Thr Ile His Glu Phe Lys Lys Ser Ala Lys Thr
35 40 45

Thr Leu Ile Lys Ile Asp Pro Ala Leu Lys Ile Lys Thr Lys Lys Val
50 55 60

Asn Thr Ala Asp Gln Cys Ala Asn Arg Cys Thr Arg Asn Lys Gly Leu
65 70 75 80

Pro Phe Thr Cys Lys Ala Phe Val Phe Asp Lys Ala Arg Lys Gln Cys

	85	90	95
Leu Trp Phe Pro Phe Asn Ser Met Ser Ser Gly Val Lys Lys Glu Phe			
100	105	110	
Gly His Glu Phe Asp Leu Tyr Glu Asn Lys Asp Tyr Ile Arg Asn Cys			
115	120	125	
Ile Ile Gly Lys Gly Arg Ser Tyr Lys Gly Thr Val Ser Ile Thr Lys			
130	135	140	
Ser Gly Ile Lys Cys Gln Pro Trp Ser Ser Met Ile Pro His Glu His			
145	150	155	160
Ser Phe Leu Pro Ser Ser Tyr Arg Gly Lys Asp Leu Gln Glu Asn Tyr			
165	170	175	
Cys Arg Asn Pro Arg Gly Glu Glu Gly Gly Pro Trp Cys Phe Thr Ser			
180	185	190	
Asn Pro Glu Val Arg Tyr Glu Val Cys Asp Ile Pro Gln Cys Ser Glu			
195	200	205	
Val Glu Cys Met Thr Cys Asn Gly Glu Ser Tyr Arg Gly Leu Met Asp			
210	215	220	
His Thr Glu Ser Gly Lys Ile Cys Gln Arg Trp Asp His Gln Thr Pro			
225	230	235	240
His Arg His Lys Phe Leu Pro Glu Arg Tyr Pro Asp Lys Gly Phe Asp			
245	250	255	
Asp Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Gln Pro Arg Pro Trp Cys Tyr			
260	265	270	
Thr Leu Asp Pro His Thr Arg Trp Glu Tyr Cys Ala Ile Lys Thr Cys			
275	280	285	
Ala Asp Asn Thr Met Asn Asp Thr Asp Val Pro Leu Glu Thr Thr Glu			
290	295	300	
Cys Ile Gln Gly Gln Gly Glu Gly Tyr Arg Gly Thr Val Asn Thr Ile			
305	310	315	320
Trp Asn Gly Ile Pro Cys Gln Arg Trp Asp Ser Gln Tyr Pro His Glu			
325	330	335	

His Asp Met Thr Pro Glu Asn Phe Lys Cys Lys Asp Leu Arg Glu Asn
 340 345 350
 Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Ser Glu Ser Pro Trp Cys Phe Thr Thr
 355 360 365
 Asp Pro Asn Ile Arg Val Gly Tyr Cys Ser Gln Ile Pro Asn Cys Asp
 370 375 380
 Met Ser His Gly Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Met
 385 390 395 400

 Gly Asn Leu Ser Gln Thr Arg Ser Gly Leu Thr Cys Ser Met Trp Asp
 405 410 415
 Lys Asn Met Glu Asp Leu His Arg His Ile Phe Trp Glu Pro Asp Ala
 420 425 430
 Ser Lys Leu Asn Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asp Ala His
 435 440 445
 Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Gly Asn Pro Leu Ile Pro Trp Asp Tyr Cys
 450 455 460

 Pro Ile Ser Arg Cys Glu Gly Asp Thr Thr Pro Thr Ile Val Asn Leu
 465 470 475 480
 Asp His Pro Val Ile Ser Cys Ala Lys Thr Lys Gln Leu Arg Val Val
 485 490 495
 Asn Gly Ile Pro Thr Arg Thr Asn Ile Gly Trp Met Val Ser Leu Arg
 500 505 510
 Tyr Arg Asn Lys His Ile Cys Gly Gly Ser Leu Ile Lys Glu Ser Trp
 515 520 525

 Val Leu Thr Ala Arg Gln Cys Phe Pro Ser Arg Asp Leu Lys Asp Tyr
 530 535 540
 Glu Ala Trp Leu Gly Ile His Asp Val His Gly Arg Gly Asp Glu Lys
 545 550 555 560
 Cys Lys Gln Val Leu Asn Val Ser Gln Leu Val Tyr Gly Pro Glu Gly
 565 570 575
 Ser Asp Leu Val Leu Met Lys Leu Ala Arg Pro Ala Val Leu Asp Asp

580 585 590
 Phe Val Ser Thr Ile Asp Leu Pro Asn Tyr Gly Cys Thr Ile Pro Glu
 595 600 605
 Lys Thr Ser Cys Ser Val Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Gly Leu Ile Asn
 610 615 620
 Tyr Asp Gly Leu Leu Arg Val Ala His Leu Tyr Ile Met Gly Asn Glu
 625 630 635 640
 Lys Cys Ser Gln His His Arg Gly Lys Val Thr Leu Asn Glu Ser Glu
 645 650 655

 Ile Cys Ala Gly Ala Glu Lys Ile Gly Ser Gly Pro Cys Glu Gly Asp
 660 665 670
 Tyr Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu Gln His Lys Met Arg Met Val Leu
 675 680 685
 Gly Val Ile Val Pro Gly Arg Gly Cys Ala Ile Pro Asn Arg Pro Gly
 690 695 700
 Ile Phe Val Arg Val Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ile His Lys Ile Ile
 705 710 715 720

 Leu Thr Tyr Lys Val Pro Gln Ser
 725

 <210> 82
 <211> 365
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 82
 Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
 20 25 30
 Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
 35 40 45

 Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala

50	55	60	
Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly			
65	70	75	80
Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln			
85	90	95	
Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser			
100	105	110	
Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly			
115	120	125	
Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly			
130	135	140	
Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala			
145	150	155	160
Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val			
165	170	175	
Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu			
180	185	190	
Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala			
195	200	205	
Pro Lys Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr			
210	215	220	
Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr			
225	230	235	240
Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu			
245	250	255	
Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Val Ala Val Val			
260	265	270	
Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu			
275	280	285	
Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro			
290	295	300	

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala
 305 310 315 320
 Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser
 325 330 335
 Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
 340 345 350
 Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
 355 360 365

<210> 83

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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

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

115 120 125
 Leu Gly Glu Met Trp Asn Asn Thr Ala Ala Asp Asp Lys Gln Pro Tyr
 130 135 140
 Glu Lys Lys Ala Ala Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Glu Lys Asp Ile Ala

145 150 155 160
 Ala Tyr Arg Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val
 165 170 175
 Lys Ala Glu Lys Ser Lys Lys Lys Lys Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu

 180 185 190
 Asp Glu Glu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Glu
 195 200 205
 Glu Glu Asp Asp Asp Asp Glu
 210 215
 <210> 84
 <211> 372
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 84
 Met Ser Lys Ser Glu Ser Pro Lys Glu Pro Glu Gln Leu Arg Lys Leu
 1 5 10 15
 Phe Ile Gly Gly Leu Ser Phe Glu Thr Thr Asp Glu Ser Leu Arg Ser

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

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

Lys Arg Gly Phe Ala Phe Val Thr Phe Asp Asp His Asp Ser Val Asp

145 150 155 160

Lys Ile Val Ile Gln Lys Tyr His Thr Val Asn Gly His Asn Cys Glu

165 170 175

Val Arg Lys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Met Ala Ser Ala Ser Ser Ser

180 185 190

Gln Arg Gly Arg Ser Gly Ser Gly Asn Phe Gly Gly Gly Arg Gly Gly

195 200 205

Gly Phe Gly Gly Asn Asp Asn Phe Gly Arg Gly Gly Asn Phe Ser Gly

210 215 220

Arg Gly Gly Phe Gly Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Ser

225 230 235 240

Gly Asp Gly Tyr Asn Gly Phe Gly Asn Asp Gly Gly Tyr Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Pro Gly Tyr Ser Gly Gly Ser Arg Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gln

260 265 270

Gly Tyr Gly Asn Gln Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Asp

275 280 285

Ser Tyr Asn Asn Gly Gly Gly Gly Gly Phe Gly Gly Gly Ser Gly Ser

290 295 300

Asn Phe Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Asn Asp Phe Gly Asn Tyr Asn Asn

305 310 315 320

Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly Arg

325 330 335

Ser Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro Arg

340 345 350

Asn Gln Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Gly Ser

355 360 365

Gly Arg Arg Phe

370

<210> 85

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Glu Lys Thr Leu Glu Thr Val Pro Leu Glu Arg Lys Lys Arg Glu

1 5 10 15

Lys Glu Gln Phe Arg Lys Leu Phe Ile Gly Gly Leu Ser Phe Glu Thr

20 25 30

Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln Trp Gly Lys Leu Thr

35 40 45

Asp Cys Val Val Met Arg Asp Pro Ala Ser Lys Arg Ser Arg Gly Phe

50 55 60

Gly Phe Val Thr Phe Ser Ser Met Ala Glu Val Asp Ala Ala Met Ala

65 70 75 80

Ala Arg Pro His Ser Ile Asp Gly Arg Val Val Glu Pro Lys Arg Ala

85 90 95

Val Ala Arg Glu Glu Ser Gly Lys Pro Gly Ala His Val Thr Val Lys

100 105 110

Lys Leu Phe Val Gly Gly Ile Lys Glu Asp Thr Glu Glu His His Leu

115 120 125

Arg Asp Tyr Phe Glu Glu Tyr Gly Lys Ile Asp Thr Ile Glu Ile Ile

130 135 140

Thr Asp Arg Gln Ser Gly Lys Lys Arg Gly Phe Gly Phe Val Thr Phe

145 150 155 160

Asp Asp His Asp Pro Val Asp Lys Ile Val Leu Gln Lys Tyr His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Met Gln Glu Val Gln Ser Ser Arg Ser Gly Arg Gly Gly Asn Phe Gly

195 200 205

Phe Gly Asp Ser Arg Gly Gly Gly Gly Asn Phe Gly Pro Gly Pro Gly

210 215 220
 Ser Asn Phe Arg Gly Gly Ser Asp Gly Tyr Gly Ser Gly Arg Gly Phe
 225 230 235 240
 Gly Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Asn Phe
 245 250 255
 Gly Gly Ser Pro Gly Tyr Gly Gly Gly Arg Gly Gly Tyr Gly Gly Gly
 260 265 270
 Gly Pro Gly Tyr Gly Asn Gln Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Asp
 275 280 285

 Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Asn Asp Phe Gly
 290 295 300
 Asn Tyr Asn Gln Gln Pro Ser Asn Tyr Gly Pro Met Lys Ser Gly Asn
 305 310 315 320
 Phe Gly Gly Ser Arg Asn Met Gly Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Asn Tyr
 325 330 335
 Gly Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Gly Arg Ser Arg
 340 345 350

Tyr

<210> 86

<211> 415

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

50	55	60	
Asp Asp Val Lys Met Ala Leu Lys Lys Asp Arg Glu Ser Met Gly His			
65	70	75	80
Arg Tyr Ile Glu Val Phe Lys Ser His Arg Thr Glu Met Asp Trp Val			
85	90	95	
Leu Lys His Ser Gly Pro Asn Ser Ala Asp Ser Ala Asn Asp Gly Phe			
100	105	110	
Val Arg Leu Arg Gly Leu Pro Phe Gly Cys Thr Lys Glu Glu Ile Val			
115	120	125	
Gln Phe Phe Ser Gly Leu Glu Ile Val Pro Asn Gly Ile Thr Leu Pro			
130	135	140	
Val Asp Pro Glu Gly Lys Ile Thr Gly Glu Ala Phe Val Gln Phe Ala			
145	150	155	160
Ser Gln Glu Leu Ala Glu Lys Ala Leu Gly Lys His Lys Glu Arg Ile			
165	170	175	
Gly His Arg Tyr Ile Glu Val Phe Lys Ser Ser Gln Glu Glu Val Arg			
180	185	190	
Ser Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Lys Phe Met Ser Val Gln Arg Pro Gly			
195	200	205	
Pro Tyr Asp Arg Pro Gly Thr Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Ile Val Lys			
210	215	220	
Gln Ala Gly Leu Glu Arg Met Arg Pro Gly Ala Tyr Ser Thr Gly Tyr			
225	230	235	240
Gly Gly Tyr Glu Glu Tyr Ser Gly Leu Ser Asp Gly Tyr Gly Phe Thr			
245	250	255	
Thr Asp Leu Phe Gly Arg Asp Leu Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Met Tyr			
260	265	270	
Asp His Arg Tyr Gly Asp Ser Glu Phe Thr Val Gln Ser Thr Thr Gly			
275	280	285	
His Cys Val His Met Arg Gly Leu Pro Tyr Lys Ala Thr Glu Asn Asp			
290	295	300	

Ile Tyr Asn Phe Phe Ser Pro Leu Asn Pro Val Arg Val His Ile Glu

305 310 315 320

Ile Gly Pro Asp Gly Arg Val Thr Gly Glu Ala Asp Val Glu Phe Ala

325 330 335

Thr His Glu Glu Ala Val Ala Ala Met Ser Lys Asp Arg Ala Asn Met

340 345 350

Gln His Arg Tyr Ile Glu Leu Phe Leu Asn Ser Thr Thr Gly Ala Ser

355 360 365

Asn Gly Ala Tyr Ser Ser Gln Val Met Gln Gly Met Gly Val Ser Ala

370 375 380

Ala Gln Ala Thr Tyr Ser Gly Leu Glu Ser Gln Ser Val Ser Gly Cys

385 390 395 400

Tyr Gly Ala Gly Tyr Ser Gly Gln Asn Ser Met Gly Gly Tyr Asp

405 410 415

<210> 87

<211> 406

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Met Ser Ala Leu Gly Ala Val Ile Ala Leu Leu Leu Trp Gly Gln Leu

1 5 10 15

Phe Ala Val Asp Ser Gly Asn Asp Val Thr Asp Ile Ala Asp Asp Gly

20 25 30

Cys Pro Lys Pro Pro Glu Ile Ala His Gly Tyr Val Glu His Ser Val

35 40 45

Arg Tyr Gln Cys Lys Asn Tyr Tyr Lys Leu Arg Thr Glu Gly Asp Gly

50 55 60

Val Tyr Thr Leu Asn Asp Lys Lys Gln Trp Ile Asn Lys Ala Val Gly

65 70 75 80

Asp Lys Leu Pro Glu Cys Glu Ala Asp Asp Gly Cys Pro Lys Pro Pro

85 90 95

Glu Ile Ala His Gly Tyr Val Glu His Ser Val Arg Tyr Gln Cys Lys
 100 105 110
 Asn Tyr Tyr Lys Leu Arg Thr Glu Gly Asp Gly Val Tyr Thr Leu Asn
 115 120 125
 Asn Glu Lys Gln Trp Ile Asn Lys Ala Val Gly Asp Lys Leu Pro Glu
 130 135 140

 Cys Glu Ala Val Cys Gly Lys Pro Lys Asn Pro Ala Asn Pro Val Gln
 145 150 155 160
 Arg Ile Leu Gly Gly His Leu Asp Ala Lys Gly Ser Phe Pro Trp Gln
 165 170 175
 Ala Lys Met Val Ser His His Asn Leu Thr Thr Gly Ala Thr Leu Ile
 180 185 190
 Asn Glu Gln Trp Leu Leu Thr Thr Ala Lys Asn Leu Phe Leu Asn His
 195 200 205

 Ser Glu Asn Ala Thr Ala Lys Asp Ile Ala Pro Thr Leu Thr Leu Tyr
 210 215 220
 Val Gly Lys Lys Gln Leu Val Glu Ile Glu Lys Val Val Leu His Pro
 225 230 235 240
 Asn Tyr Ser Gln Val Asp Ile Gly Leu Ile Lys Leu Lys Gln Lys Val
 245 250 255
 Ser Val Asn Glu Arg Val Met Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Asp Tyr
 260 265 270

 Ala Glu Val Gly Arg Val Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Asn Ala
 275 280 285
 Asn Phe Lys Phe Thr Asp His Leu Lys Tyr Val Met Leu Pro Val Ala
 290 295 300
 Asp Gln Asp Gln Cys Ile Arg His Tyr Glu Gly Ser Thr Val Pro Glu
 305 310 315 320
 Lys Lys Thr Pro Lys Ser Pro Val Gly Val Gln Pro Ile Leu Asn Glu
 325 330 335

 His Thr Phe Cys Ala Gly Met Ser Lys Tyr Gln Glu Asp Thr Cys Tyr

340 345 350
 Gly Asp Ala Gly Ser Ala Phe Ala Val His Asp Leu Glu Glu Asp Thr
 355 360 365
 Trp Tyr Ala Thr Gly Ile Leu Ser Phe Asp Lys Ser Cys Ala Val Ala
 370 375 380
 Glu Tyr Gly Val Tyr Val Lys Val Thr Ser Ile Gln Asp Trp Val Gln
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ala Glu Asn
 405

<210> 88

<211> 724

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

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

Phe Met Glu Ala Leu Gln Ala Gly Ala Asp Ile Ser Met Ile Gly Gln
 115 120 125
 Phe Gly Val Gly Phe Tyr Ser Ala Tyr Leu Val Ala Glu Lys Val Val
 130 135 140

Val Ile Thr Lys His Asn Asp Asp Glu Gln Tyr Ala Trp Glu Ser Ser
145 150 155 160
Ala Gly Gly Ser Phe Thr Val Arg Ala Asp His Gly Glu Pro Ile Gly
165 170 175
Arg Gly Thr Lys Val Ile Leu His Leu Lys Glu Asp Gln Thr Glu Tyr
180 185 190
Leu Glu Glu Arg Arg Val Lys Glu Val Val Lys Lys His Ser Gln Phe
195 200 205
Ile Gly Tyr Pro Ile Thr Leu Tyr Leu Glu Lys Glu Arg Glu Lys Glu
210 215 220
Ile Ser Asp Asp Glu Ala Glu Glu Glu Lys Gly Glu Lys Glu Glu Glu
225 230 235 240
Asp Lys Asp Asp Glu Glu Lys Pro Lys Ile Glu Asp Val Gly Ser Asp
245 250 255
Glu Glu Asp Asp Ser Gly Lys Asp Lys Lys Lys Lys Thr Lys Lys Ile
260 265 270
Lys Glu Lys Tyr Ile Asp Gln Glu Glu Leu Asn Lys Thr Lys Pro Ile
275 280 285
Trp Thr Arg Asn Pro Asp Asp Ile Thr Gln Glu Glu Tyr Gly Glu Phe
290 295 300
Tyr Lys Ser Leu Thr Asn Asp Trp Glu Asp His Leu Ala Val Lys His
305 310 315 320
Phe Ser Val Glu Gly Gln Leu Glu Phe Arg Ala Leu Leu Phe Ile Pro
325 330 335
Arg Arg Ala Pro Phe Asp Leu Phe Glu Asn Lys Lys Lys Lys Asn Asn
340 345 350
Ile Lys Leu Tyr Val Arg Arg Val Phe Ile Met Asp Ser Cys Asp Glu
355 360 365
Leu Ile Pro Glu Tyr Leu Asn Phe Ile Arg Gly Val Val Asp Ser Glu
370 375 380
Asp Leu Pro Leu Asn Ile Ser Arg Glu Met Leu Gln Gln Ser Lys Ile

385 390 395 400
 Leu Lys Val Ile Arg Lys Asn Ile Val Lys Lys Cys Leu Glu Leu Phe
 405 410 415
 Ser Glu Leu Ala Glu Asp Lys Glu Asn Tyr Lys Lys Phe Tyr Glu Ala
 420 425 430

 Phe Ser Lys Asn Leu Lys Leu Gly Ile His Glu Asp Ser Thr Asn Arg
 435 440 445
 Arg Arg Leu Ser Glu Leu Leu Arg Tyr His Thr Ser Gln Ser Gly Asp
 450 455 460
 Glu Met Thr Ser Leu Ser Glu Tyr Val Ser Arg Met Lys Glu Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Ile Tyr Tyr Ile Thr Gly Glu Ser Lys Glu Gln Val Ala Asn
 485 490 495

 Ser Ala Phe Val Glu Arg Val Arg Lys Arg Gly Phe Glu Val Val Tyr
 500 505 510
 Met Thr Glu Pro Ile Asp Glu Tyr Cys Val Gln Gln Leu Lys Glu Phe
 515 520 525
 Asp Gly Lys Ser Leu Val Ser Val Thr Lys Glu Gly Leu Glu Leu Pro
 530 535 540
 Glu Asp Glu Glu Glu Lys Lys Lys Met Glu Glu Ser Lys Ala Lys Phe
 545 550 555 560

 Glu Asn Leu Cys Lys Leu Met Lys Glu Ile Leu Asp Lys Lys Val Glu
 565 570 575
 Lys Val Thr Ile Ser Asn Arg Leu Val Ser Ser Pro Cys Cys Ile Val
 580 585 590
 Thr Ser Thr Tyr Gly Trp Thr Ala Asn Met Glu Arg Ile Met Lys Ala
 595 600 605
 Gln Ala Leu Arg Asp Asn Ser Thr Met Gly Tyr Met Met Ala Lys Lys
 610 615 620

 His Leu Glu Ile Asn Pro Asp His Pro Ile Val Glu Thr Leu Arg Gln
 625 630 635 640

Lys Ala Glu Ala Asp Lys Asn Asp Lys Ala Val Lys Asp Leu Val Val
645 650 655

Leu Leu Phe Glu Thr Ala Leu Leu Ser Ser Gly Phe Ser Leu Glu Asp
660 665 670

Pro Gln Thr His Ser Asn Arg Ile Tyr Arg Met Ile Lys Leu Gly Leu
675 680 685

Gly Ile Asp Glu Asp Glu Val Ala Ala Glu Glu Pro Asn Ala Ala Val
690 695 700

Pro Asp Glu Ile Pro Pro Leu Glu Gly Asp Glu Asp Ala Ser Arg Met
705 710 715 720

Glu Glu Val Asp

<210> 89

<211> 803

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Met Arg Ala Leu Trp Val Leu Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Thr Phe
1 5 10 15

Gly Ser Val Arg Ala Asp Asp Glu Val Asp Val Asp Gly Thr Val Glu

20 25 30

Glu Asp Leu Gly Lys Ser Arg Glu Gly Ser Arg Thr Asp Asp Glu Val

35 40 45

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

50 55 60

Gln Ile Arg Glu Leu Arg Glu Lys Ser Glu Lys Phe Ala Phe Gln Ala

65 70 75 80

Glu Val Asn Arg Met Met Lys Leu Ile Ile Asn Ser Leu Tyr Lys Asn

85 90 95

Lys Glu Ile Phe Leu Arg Glu Leu Ile Ser Asn Ala Ser Asp Ala Leu

100 105 110

Asp Lys Ile Arg Leu Ile Ser Leu Thr Asp Glu Asn Ala Leu Ser Gly

115	120	125	
Asn Glu Glu Leu Thr Val Lys Ile Lys Cys Asp Lys Glu Lys Asn Leu			
130	135	140	
Leu His Val Thr Asp Thr Gly Val Gly Met Thr Arg Glu Glu Leu Val			
145	150	155	160
Lys Asn Leu Gly Thr Ile Ala Lys Ser Gly Thr Ser Glu Phe Leu Asn			
	165	170	175
Lys Met Thr Glu Ala Gln Glu Asp Gly Gln Ser Thr Ser Glu Leu Ile			
	180	185	190
Gly Gln Phe Gly Val Gly Phe Tyr Ser Ala Phe Leu Val Ala Asp Lys			
	195	200	205
Val Ile Val Thr Ser Lys His Asn Asn Asp Thr Gln His Ile Trp Glu			
210	215	220	
Ser Asp Ser Asn Glu Phe Ser Val Ile Ala Asp Pro Arg Gly Asn Thr			
225	230	235	240
Leu Gly Arg Gly Thr Thr Ile Thr Leu Val Leu Lys Glu Glu Ala Ser			
	245	250	255
Asp Tyr Leu Glu Leu Asp Thr Ile Lys Asn Leu Val Lys Lys Tyr Ser			
	260	265	270
Gln Phe Ile Asn Phe Pro Ile Tyr Val Trp Ser Ser Lys Thr Glu Thr			
275	280	285	
Val Glu Glu Pro Met Glu Glu Glu Glu Ala Ala Lys Glu Glu Lys Glu			
290	295	300	
Glu Ser Asp Asp Glu Ala Ala Val Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys			
305	310	315	320
Pro Lys Thr Lys Lys Val Glu Lys Thr Val Trp Asp Trp Glu Leu Met			
	325	330	335
Asn Asp Ile Lys Pro Ile Trp Gln Arg Pro Ser Lys Glu Val Glu Glu			
340	345	350	
Asp Glu Tyr Lys Ala Phe Tyr Lys Ser Phe Ser Lys Glu Ser Asp Asp			
355	360	365	

Pro Met Ala Tyr Ile His Phe Thr Ala Glu Gly Glu Val Thr Phe Lys
 370 375 380
 Ser Ile Leu Phe Val Pro Thr Ser Ala Pro Arg Gly Leu Phe Asp Glu
 385 390 395 400
 Tyr Gly Ser Lys Lys Ser Asp Tyr Ile Lys Leu Tyr Val Arg Arg Val
 405 410 415
 Phe Ile Thr Asp Asp Phe His Asp Met Met Pro Lys Tyr Leu Asn Phe
 420 425 430
 Val Lys Gly Val Val Asp Ser Asp Asp Leu Pro Leu Asn Val Ser Arg
 435 440 445
 Glu Thr Leu Gln Gln His Lys Leu Leu Lys Val Ile Arg Lys Lys Leu
 450 455 460
 Val Arg Lys Thr Leu Asp Met Ile Lys Lys Ile Ala Asp Asp Lys Tyr
 465 470 475 480
 Asn Asp Thr Phe Trp Lys Glu Phe Gly Thr Asn Ile Lys Leu Gly Val
 485 490 495
 Ile Glu Asp His Ser Asn Arg Thr Arg Leu Ala Lys Leu Leu Arg Phe
 500 505 510
 Gln Ser Ser His His Pro Thr Asp Ile Thr Ser Leu Asp Gln Tyr Val
 515 520 525
 Glu Arg Met Lys Glu Lys Gln Asp Lys Ile Tyr Phe Met Ala Gly Ser
 530 535 540
 Ser Arg Lys Glu Ala Glu Ser Ser Pro Phe Val Glu Arg Leu Leu Lys
 545 550 555 560
 Lys Gly Tyr Glu Val Ile Tyr Leu Thr Glu Pro Val Asp Glu Tyr Cys
 565 570 575
 Ile Gln Ala Leu Pro Glu Phe Asp Gly Lys Arg Phe Gln Asn Val Ala
 580 585 590
 Lys Glu Gly Val Lys Phe Asp Glu Ser Glu Lys Thr Lys Glu Ser Arg
 595 600 605
 Glu Ala Val Glu Lys Glu Phe Glu Pro Leu Leu Asn Trp Met Lys Asp

610 615 620
 Lys Ala Leu Lys Asp Lys Ile Glu Lys Ala Val Val Ser Gln Arg Leu
 625 630 635 640
 Thr Glu Ser Pro Cys Ala Leu Val Ala Ser Gln Tyr Gly Trp Ser Gly
 645 650 655
 Asn Met Glu Arg Ile Met Lys Ala Gln Ala Tyr Gln Thr Gly Lys Asp

 660 665 670
 Ile Ser Thr Asn Tyr Tyr Ala Ser Gln Lys Lys Thr Phe Glu Ile Asn
 675 680 685
 Pro Arg His Pro Leu Ile Arg Asp Met Leu Arg Arg Ile Lys Glu Asp
 690 695 700
 Glu Asp Asp Lys Thr Val Leu Asp Leu Ala Val Val Leu Phe Glu Thr
 705 710 715 720
 Ala Thr Leu Arg Ser Gly Tyr Leu Leu Pro Asp Thr Lys Ala Tyr Gly

 725 730 735
 Asp Arg Ile Glu Arg Met Leu Arg Leu Ser Leu Asn Ile Asp Pro Asp
 740 745 750
 Ala Lys Val Glu Glu Glu Pro Glu Glu Glu Pro Glu Glu Thr Ala Glu
 755 760 765
 Asp Thr Thr Glu Asp Thr Glu Gln Asp Glu Asp Glu Glu Met Asp Val
 770 775 780
 Gly Thr Asp Glu Glu Glu Glu Thr Ala Lys Glu Ser Thr Ala Glu Lys

 785 790 795 800
 Asp Glu Leu

<210> 90

<211> 679

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Met Ile Ser Ala Ser Arg Ala Ala Ala Ala Arg Leu Val Gly Ala Ala

1

5

10

15

Ala Ser Arg Gly Pro Thr Ala Ala Arg His Gln Asp Ser Trp Asn Gly
20 25 30

Leu Ser His Glu Ala Phe Arg Leu Val Ser Arg Arg Asp Tyr Ala Ser
35 40 45

Glu Ala Ile Lys Gly Ala Val Val Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn
50 55 60

Ser Cys Val Ala Val Met Glu Gly Lys Gln Ala Lys Val Leu Glu Asn
65 70 75 80

Ala Glu Gly Ala Arg Thr Thr Pro Ser Val Val Ala Phe Thr Ala Asp
85 90 95

Gly Glu Arg Leu Val Gly Met Pro Ala Lys Arg Gln Ala Val Thr Asn
100 105 110

Pro Asn Asn Thr Phe Tyr Ala Thr Lys Arg Leu Ile Gly Arg Arg Tyr
115 120 125

Asp Asp Pro Glu Val Gln Lys Asp Ile Lys Asn Val Pro Phe Lys Ile
130 135 140

Val Arg Ala Ser Asn Gly Asp Ala Trp Val Glu Ala His Gly Lys Leu
145 150 155 160

Tyr Ser Pro Ser Gln Ile Gly Ala Phe Val Leu Met Lys Met Lys Glu
165 170 175

Thr Ala Glu Asn Tyr Leu Gly His Thr Ala Lys Asn Ala Val Ile Thr
180 185 190

Val Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ser Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala
195 200 205

Gly Gln Ile Ser Gly Leu Asn Val Leu Arg Val Ile Asn Glu Pro Thr
210 215 220

Ala Ala Ala Leu Ala Tyr Gly Leu Asp Lys Ser Glu Asp Lys Val Ile
225 230 235 240

Ala Val Tyr Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Ile Ser Ile Leu Glu
245 250 255

Ile Gln Lys Gly Val Phe Glu Val Lys Ser Thr Asn Gly Asp Thr Phe

260	265	270
Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp Gln Ala Leu Leu Arg His Ile Val Lys		
275	280	285
Glu Phe Lys Arg Glu Thr Gly Val Asp Leu Thr Lys Asp Asn Met Ala		
290	295	300
Leu Gln Arg Val Arg Glu Ala Ala Glu Lys Ala Lys Cys Glu Leu Ser		
305	310	315
Ser Ser Val Gln Thr Asp Ile Asn Leu Pro Tyr Leu Thr Met Asp Ser		
325	330	335
Ser Gly Pro Lys His Leu Asn Met Lys Leu Thr Arg Ala Gln Phe Glu		
340	345	350
Gly Ile Val Thr Asp Leu Ile Arg Arg Thr Ile Ala Pro Cys Gln Lys		
355	360	365
Ala Met Gln Asp Ala Glu Val Ser Lys Ser Asp Ile Gly Glu Val Ile		
370	375	380
Leu Val Gly Gly Met Thr Arg Met Pro Lys Val Gln Gln Thr Val Gln		
385	390	395
Asp Leu Phe Gly Arg Ala Pro Ser Lys Ala Val Asn Pro Asp Glu Ala		
405	410	415
Val Ala Ile Gly Ala Ala Ile Gln Gly Gly Val Leu Ala Gly Asp Val		
420	425	430
Thr Asp Val Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu Gly Ile Glu		
435	440	445
Thr Leu Gly Gly Val Phe Thr Lys Leu Ile Asn Arg Asn Thr Thr Ile		
450	455	460
Pro Thr Lys Lys Ser Gln Val Phe Ser Thr Ala Ala Asp Gly Gln Thr		
465	470	475
Gln Val Glu Ile Lys Val Cys Gln Gly Glu Arg Glu Met Ala Gly Asp		
485	490	495
Asn Lys Leu Leu Gly Gln Phe Thr Leu Ile Gly Ile Pro Pro Ala Pro		
500	505	510

Arg Gly Val Pro Gln Ile Glu Val Thr Phe Asp Ile Asp Ala Asn Gly
515 520 525
Ile Val His Val Ser Ala Lys Asp Lys Gly Thr Gly Arg Glu Gln Gln
530 535 540
Ile Val Ile Gln Ser Ser Gly Gly Leu Ser Lys Asp Asp Ile Glu Asn
545 550 555 560

Met Val Lys Asn Ala Glu Lys Tyr Ala Glu Glu Asp Arg Arg Lys Lys
565 570 575
Glu Arg Val Glu Ala Val Asn Met Ala Glu Gly Ile Ile His Asp Thr
580 585 590
Glu Thr Lys Met Glu Glu Phe Lys Asp Gln Leu Pro Ala Asp Glu Cys
595 600 605
Asn Lys Leu Lys Glu Glu Ile Ser Lys Met Arg Glu Leu Leu Ala Arg
610 615 620

Lys Asp Ser Glu Thr Gly Glu Asn Ile Arg Gln Ala Ala Ser Ser Leu
625 630 635 640
Gln Gln Ala Ser Leu Lys Leu Phe Glu Met Ala Tyr Lys Lys Met Ala
645 650 655
Ser Glu Arg Glu Gly Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gly Glu Gln Lys Glu
660 665 670
Asp Gln Lys Glu Glu Lys Gln
675

<210> 91

<211> 205

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

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

35 40 45
 Ser Ser Trp Pro Gly Tyr Val Arg Pro Leu Pro Pro Ala Ala Ile Glu
 50 55 60

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

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

 Gly Pro Glu Ala Ala Lys Ser Asp Glu Thr Ala Ala Lys
 195 200 205

 <210> 92
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 Met Leu Arg Leu Pro Thr Val Phe Arg Gln Met Arg Pro Val Ser Arg
 1 5 10 15
 Val Leu Ala Pro His Leu Thr Arg Ala Tyr Ala Lys Asp Val Lys Phe
 20 25 30
 Gly Ala Asp Ala Arg Ala Leu Met Leu Gln Gly Val Asp Leu Leu Ala

35	40	45
Asp Ala Val Ala Val Thr Met Gly Pro Lys Gly Arg Thr Val Ile Ile		
50	55	60
Glu Gln Ser Trp Gly Ser Pro Lys Val Thr Lys Asp Gly Val Thr Val		
65	70	75
Ala Lys Ser Ile Asp Leu Lys Asp Lys Tyr Lys Asn Ile Gly Ala Lys		
85	90	95
Leu Val Gln Asp Val Ala Asn Asn Thr Asn Glu Glu Ala Gly Asp Gly		
100	105	110
Thr Thr Thr Ala Thr Val Leu Ala Arg Ser Ile Ala Lys Glu Gly Phe		
115	120	125
Glu Lys Ile Ser Lys Gly Ala Asn Pro Val Glu Ile Arg Arg Gly Val		
130	135	140
Met Leu Ala Val Asp Ala Val Ile Ala Glu Leu Lys Lys Gln Ser Lys		
145	150	155
Pro Val Thr Thr Pro Glu Glu Ile Ala Gln Val Ala Thr Ile Ser Ala		
165	170	175
Asn Gly Asp Lys Glu Ile Gly Asn Ile Ile Ser Asp Ala Met Lys Lys		
180	185	190
Val Gly Arg Lys Gly Val Ile Thr Val Lys Asp Gly Lys Thr Leu Asn		
195	200	205
Asp Glu Leu Glu Ile Ile Glu Gly Met Lys Phe Asp Arg Gly Tyr Ile		
210	215	220
Ser Pro Tyr Phe Ile Asn Thr Ser Lys Gly Gln Lys Cys Glu Phe Gln		
225	230	235
Asp Ala Tyr Val Leu Leu Ser Glu Lys Lys Ile Ser Ser Ile Gln Ser		
245	250	255
Ile Val Pro Ala Leu Glu Ile Ala Asn Ala His Arg Lys Pro Leu Val		
260	265	270
Ile Ile Ala Glu Asp Val Asp Gly Glu Ala Leu Ser Thr Leu Val Leu		
275	280	285

Asn Arg Leu Lys Val Gly Leu Gln Val Val Ala Val Lys Ala Pro Gly
290 295 300

Phe Gly Asp Asn Arg Lys Asn Gln Leu Lys Asp Met Ala Ile Ala Thr
305 310 315 320

Gly Gly Ala Val Phe Gly Glu Glu Gly Leu Thr Leu Asn Leu Glu Asp
325 330 335

Val Gln Pro His Asp Leu Gly Lys Val Gly Glu Val Ile Val Thr Lys
340 345 350

Asp Asp Ala Met Leu Leu Lys Gly Lys Gly Asp Lys Ala Gln Ile Glu
355 360 365

Lys Arg Ile Gln Glu Ile Ile Glu Gln Leu Asp Val Thr Thr Ser Glu
370 375 380

Tyr Glu Lys Glu Lys Leu Asn Glu Arg Leu Ala Lys Leu Ser Asp Gly
385 390 395 400

Val Ala Val Leu Lys Val Gly Gly Thr Ser Asp Val Glu Val Asn Glu
405 410 415

Lys Lys Asp Arg Val Thr Asp Ala Leu Asn Ala Thr Arg Ala Ala Val
420 425 430

Glu Glu Gly Ile Val Leu Gly Gly Gly Cys Ala Leu Leu Arg Cys Ile
435 440 445

Pro Ala Leu Asp Ser Leu Thr Pro Ala Asn Glu Asp Gln Lys Ile Gly
450 455 460

Ile Glu Ile Ile Lys Arg Thr Leu Lys Ile Pro Ala Met Thr Ile Ala
465 470 475 480

Lys Asn Ala Gly Val Glu Gly Ser Leu Ile Val Glu Lys Ile Met Gln
485 490 495

Ser Ser Ser Glu Val Gly Tyr Asp Ala Met Ala Gly Asp Phe Val Asn
500 505 510

Met Val Glu Lys Gly Ile Ile Asp Pro Thr Lys Val Val Arg Thr Ala
515 520 525

Leu Leu Asp Ala Ala Gly Val Ala Ser Leu Leu Thr Thr Ala Glu Val

530 535 540
Val Val Thr Glu Ile Pro Lys Glu Glu Lys Asp Pro Gly Met Gly Ala
545 550 555 560

Met Gly Gly Met Gly Gly Gly Met Gly Gly Gly Met Phe
565 570

<210> 93

<211> 317

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

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

Gly Tyr Gly Glu Asp Ala Thr Pro Gly Thr Gly Tyr Thr Gly Leu Ala
115 120 125
Ala Ile Gln Leu Pro Lys Lys Ala Gly Asp Ile Thr Asn Lys Ala Thr
130 135 140
Lys Glu Lys Glu Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Gly Asn
145 150 155 160
Glu Asn Glu Glu Ser Glu Ala Glu Val Asp Glu Asn Glu Gln Gly Ile

165 170 175
 Asn Gly Thr Ser Thr Asn Ser Thr Glu Ala Glu Asn Gly Asn Gly Ser
 180 185 190
 Ser Gly Gly Asp Asn Gly Glu Glu Gly Glu Glu Glu Ser Val Thr Gly
 195 200 205
 Ala Asn Ala Glu Asp Thr Thr Glu Thr Gly Arg Gln Gly Lys Gly Thr
 210 215 220
 Ser Lys Thr Thr Thr Ser Pro Asn Gly Gly Phe Glu Pro Thr Thr Pro
 225 230 235 240

 Pro Gln Val Tyr Arg Thr Thr Ser Pro Pro Phe Gly Lys Thr Thr Thr
 245 250 255
 Val Glu Tyr Glu Gly Glu Tyr Glu Tyr Thr Gly Ala Asn Glu Tyr Asp
 260 265 270
 Asn Gly Tyr Glu Ile Tyr Glu Ser Glu Asn Gly Glu Pro Arg Gly Asp
 275 280 285
 Asn Tyr Arg Ala Tyr Glu Asp Glu Tyr Ser Tyr Phe Lys Gly Gln Gly
 290 295 300

 Tyr Asp Gly Tyr Asp Gly Gln Asn Tyr Tyr His His Gln
 305 310 315
 <210> 94
 <211> 600
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 94
 Met Ala Ser Asn His Lys Ser Ser Ala Ala Arg Pro Val Ser Arg Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Gly Leu Thr Gly Arg Pro Pro Ser Gly Ile Arg Pro Leu Ser
 20 25 30
 Gly Asn Ile Arg Val Ala Thr Ala Met Pro Pro Gly Thr Ala Arg Pro
 35 40 45

 Gly Ser Arg Gly Cys Pro Ile Gly Thr Gly Gly Val Leu Ser Ser Gln

50	55	60	
Ile Lys Val Ala His Arg Pro Val Thr Gln Gln Gly Leu Thr Gly Met			
65	70	75	80
Lys Thr Gly Thr Lys Gly Pro Gln Arg Gln Ile Leu Asp Lys Ser Tyr			
	85	90	95
Tyr Leu Gly Leu Leu Arg Ser Lys Ile Ser Glu Leu Thr Thr Glu Val			
	100	105	110
Asn Lys Leu Gln Lys Gly Ile Glu Met Tyr Asn Gln Glu Asn Ser Val			
	115	120	125
Tyr Leu Ser Tyr Glu Lys Arg Ala Glu Thr Leu Ala Val Glu Ile Lys			
	130	135	140
Glu Leu Gln Gly Gln Leu Ala Asp Tyr Asn Met Leu Val Asp Lys Leu			
145	150	155	160
Asn Thr Asn Thr Glu Met Glu Glu Val Met Asn Asp Tyr Asn Met Leu			
	165	170	175
Lys Ala Gln Asn Asp Arg Glu Thr Gln Ser Leu Asp Val Ile Phe Thr			
	180	185	190
Glu Arg Gln Ala Lys Glu Lys Gln Ile Arg Ser Val Glu Glu Glu Ile			
	195	200	205
Glu Gln Glu Lys Gln Ala Thr Asp Asp Ile Ile Lys Asn Met Ser Phe			
	210	215	220
Glu Asn Gln Val Lys Tyr Leu Glu Met Lys Thr Thr Asn Glu Lys Leu			
225	230	235	240
Leu Gln Glu Leu Asp Thr Leu Gln Gln Gln Leu Asp Ser Gln Asn Met			
	245	250	255
Lys Lys Glu Ser Leu Glu Ala Glu Ile Ala His Ser Gln Val Lys Gln			
	260	265	270
Glu Ala Val Leu Leu His Glu Lys Leu Tyr Glu Leu Glu Ser His Arg			
	275	280	285
Asp Gln Met Ile Ala Glu Asp Lys Ser Ile Gly Ser Pro Met Glu Glu			
	290	295	300

Arg Glu Lys Leu Leu Lys Gln Ile Lys Asp Asp Asn Gln Glu Ile Ala
 305 310 315 320
 Ser Met Glu Arg Gln Leu Thr Asp Thr Lys Glu Lys Ile Asn Gln Phe
 325 330 335
 Ile Glu Glu Ile Arg Gln Leu Asp Met Asp Leu Glu Glu His Gln Gly
 340 345 350
 Glu Met Asn Gln Lys Tyr Lys Glu Leu Lys Lys Arg Glu Glu His Met
 355 360 365

 Asp Thr Phe Ile Glu Thr Phe Glu Glu Thr Lys Asn Gln Glu Leu Lys
 370 375 380
 Arg Lys Ala Gln Ile Glu Ala Asn Ile Val Ala Leu Leu Glu His Cys
 385 390 395 400
 Ser Arg Asn Ile Asn Arg Ile Glu Gln Ile Ser Ser Ile Thr Asn Gln
 405 410 415
 Glu Leu Lys Met Met Gln Asp Asp Leu Asn Phe Lys Ser Thr Glu Val
 420 425 430

 Gln Lys Ser Gln Ser Thr Ala Gln Asn Leu Thr Ser Asp Ile Gln Arg
 435 440 445
 Leu Gln Leu Asp Leu Gln Lys Met Glu Leu Leu Glu Ser Lys Met Thr
 450 455 460
 Glu Glu Gln His Ser Leu Lys Ser Lys Ile Lys Gln Met Thr Thr Asp
 465 470 475 480
 Leu Glu Ile Tyr Asn Asp Leu Pro Ala Leu Lys Ser Ser Gly Glu Glu
 485 490 495

 Lys Ile Lys Lys Leu His Gln Glu Arg Met Ile Leu Ser Thr His Arg
 500 505 510
 Asn Ala Phe Lys Lys Ile Met Glu Lys Gln Asn Ile Glu Tyr Glu Ala
 515 520 525
 Leu Lys Thr Gln Leu Gln Glu Asn Glu Thr His Ser Gln Leu Thr Asn
 530 535 540
 Leu Glu Arg Lys Trp Gln His Leu Glu Gln Asn Asn Phe Ala Met Lys

545 550 555 560

Glu Phe Ile Ala Thr Lys Ser Gln Glu Ser Asp Tyr Gln Pro Ile Lys

565 570 575

Lys Asn Val Thr Lys Gln Ile Ala Glu Tyr Asn Lys Thr Ile Val Asp

580 585 590

Ala Leu His Ser Thr Ser Gly Asn

595

<210> 95

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Gly Lys Ile Ser Ser Leu Pro Thr Gln Leu Phe Lys Cys Cys Phe

1 5 10 15

Cys Asp Phe Leu Lys Val Lys Met His Thr Met Ser Ser Ser His Leu

20 25 30

Phe Tyr Leu Ala Leu Cys Leu Leu Thr Phe Thr Ser Ser Ala Thr Ala

35 40 45

Gly Pro Glu Thr Leu Cys Gly Ala Glu Leu Val Asp Ala Leu Gln Phe

50 55 60

Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Asn Lys Pro Thr Gly Tyr Gly

65 70 75 80

Ser Ser Ser Arg Arg Ala Pro Gln Thr Gly Ile Val Asp Glu Cys Cys

85 90 95

Phe Arg Ser Cys Asp Leu Arg Arg Leu Glu Met Tyr Cys Ala Pro Leu

100 105 110

Lys Pro Ala Lys Ser Ala Arg Ser Val Arg Ala Gln Arg His Thr Asp

115 120 125

Met Pro Lys Thr Gln Lys Tyr Gln Pro Pro Ser Thr Asn Lys Asn Thr

130 135 140

Lys Ser Gln Arg Arg Lys Gly Trp Pro Lys Thr His Pro Gly Gly Glu

145 150 155 160
 Gln Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Leu Gln Ile Arg Gly Lys Lys Lys
 165 170 175
 Glu Gln Arg Arg Glu Ile Gly Ser Arg Asn Ala Glu Cys Arg Gly Lys
 180 185 190
 Lys Gly Lys
 195

<210> 96

<211> 340

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Asp Ser Thr

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

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

130 135 140
 Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly
 145 150 155 160

Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu
165 170 175

Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr Phe Thr Cys Thr
180 185 190

Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys
195 200 205

Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser
210 215 220

Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg
225 230 235 240

Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln
245 250 255

Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro

260 265 270

Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala
275 280 285

Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His
290 295 300

Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Met Ala
305 310 315 320

Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp

325 330 335

Gly Thr Cys Tyr

340

<210> 97

<211> 551

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu

1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser

	20		25		30										
Gln	Phe	Thr	Cys	Phe	Tyr	Asn	Ser	Arg	Ala	Asn	Ile	Ser	Cys	Val	Trp
	35						40						45		
Ser	Gln	Asp	Gly	Ala	Leu	Gln	Asp	Thr	Ser	Cys	Gln	Val	His	Ala	Trp
	50					55						60			
Pro	Asp	Arg	Arg	Arg	Trp	Asn	Gln	Thr	Cys	Glu	Leu	Leu	Pro	Val	Ser
65						70				75				80	
Gln	Ala	Ser	Trp	Ala	Cys	Asn	Leu	Ile	Leu	Gly	Ala	Pro	Asp	Ser	Gln
					85					90				95	
Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Asp	Ile	Val	Thr	Leu	Arg	Val	Leu	Cys	Arg	Glu
					100					105				110	
Gly	Val	Arg	Trp	Arg	Val	Met	Ala	Ile	Gln	Asp	Phe	Lys	Pro	Phe	Glu
	115								120					125	
Asn	Leu	Arg	Leu	Met	Ala	Pro	Ile	Ser	Leu	Gln	Val	Val	His	Val	Glu
	130								135					140	
Thr	His	Arg	Cys	Asn	Ile	Ser	Trp	Glu	Ile	Ser	Gln	Ala	Ser	His	Tyr
145					150						155			160	
Phe	Glu	Arg	His	Leu	Glu	Phe	Glu	Ala	Arg	Thr	Leu	Ser	Pro	Gly	His
					165					170				175	
Thr	Trp	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Leu	Thr	Leu	Lys	Gln	Lys	Gln	Glu	Trp
					180					185				190	
Ile	Cys	Leu	Glu	Thr	Leu	Thr	Pro	Asp	Thr	Gln	Tyr	Glu	Phe	Gln	Val
					195					200				205	
Arg	Val	Lys	Pro	Leu	Gln	Gly	Glu	Phe	Thr	Thr	Trp	Ser	Pro	Trp	Ser
					210					215				220	
Gln	Pro	Leu	Ala	Phe	Arg	Thr	Lys	Pro	Ala	Ala	Leu	Gly	Lys	Asp	Thr
225					230					235				240	
Ile	Pro	Trp	Leu	Gly	His	Leu	Leu	Val	Gly	Leu	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly
					245					250				255	
Phe	Ile	Ile	Leu	Val	Tyr	Leu	Leu	Ile	Asn	Cys	Arg	Asn	Thr	Gly	Pro
					260					265				270	

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300

Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro
305 310 315 320

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu
325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn
340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His
355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro
385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp
405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro
420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro
450 455 460

Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro
465 470 475 480

Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala
485 490 495

Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
500 505 510

Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg

515 520 525
 Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly

530 535 540

Gln Asp Pro Thr His Leu Val

545 550

<210> 98

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Thr Ser Lys Leu Ala Val Ala Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ile Ser

1 5 10 15

Ala Ala Leu Cys Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu

20 25 30

Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe

35 40 45

Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr

50 55 60

Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro

65 70 75 80

Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala

85 90 95

Glu Asn Ser

<210> 99

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Met Leu Leu Ala Met Val Leu Thr Ser Ala Leu Leu Leu Cys Ser Val

1 5 10 15

Ala Gly Gln Gly Cys Pro Thr Leu Ala Gly Ile Leu Asp Ile Asn Phe

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

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

<210> 100

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

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

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

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
130 135 140

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175

Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185

<210> 101

<211> 400

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Met Thr Ser Tyr Ser Tyr Arg Gln Ser Ser Ala Thr Ser Ser Phe Gly
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Gly Ser Val Arg Phe Gly Pro Gly Val Ala Phe Arg
20 25 30

Ala Pro Ser Ile His Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Val Ser Val Ser
35 40 45

Ser Ala Arg Phe Val Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ala Tyr Gly Gly Gly
50 55 60

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

Lys Leu Thr Met Gln Asn Leu Asn Asp Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp
85 90 95

Lys Val Arg Ala Leu Glu Ala Ala Asn Gly Glu Leu Glu Val Lys Ile
100 105 110

Arg Asp Trp Tyr Gln Lys Gln Gly Pro Gly Pro Ser Arg Asp Tyr Ser

115 120 125
His Tyr Tyr Thr Thr Ile Gln Asp Leu Arg Asp Lys Ile Leu Gly Ala

130 135 140
Thr Ile Glu Asn Ser Arg Ile Val Leu Gln Ile Asp Asn Ala Arg Leu
145 150 155 160

Ala Ala Asp Asp Phe Arg Thr Lys Phe Glu Thr Glu Gln Ala Leu Arg
165 170 175
Met Ser Val Glu Ala Asp Ile Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu

180 185 190
Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile Glu Gly Leu Lys

195 200 205
Glu Glu Leu Ala Tyr Leu Lys Lys Asn His Glu Glu Glu Ile Ser Thr
210 215 220

Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Gln Val Ser Val Glu Val Asp Ser Ala
225 230 235 240
Pro Gly Thr Asp Leu Ala Lys Ile Leu Ser Asp Met Arg Ser Gln Tyr

245 250 255
Glu Val Met Ala Glu Gln Asn Arg Lys Asp Ala Glu Ala Trp Phe Thr

260 265 270
Ser Arg Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Gly His Thr Glu Gln
275 280 285

Leu Gln Met Ser Arg Ser Glu Val Thr Asp Leu Arg Arg Thr Leu Gln
290 295 300
Gly Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala Ala Leu

305 310 315 320
Glu Asp Thr Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Phe Gly Ala Gln Leu Ala

325 330 335
His Ile Gln Ala Leu Ile Ser Gly Ile Glu Ala Gln Leu Gly Asp Val
340 345 350

Arg Ala Asp Ser Glu Arg Gln Asn Gln Glu Tyr Gln Arg Leu Met Asp

355 360 365
 Ile Lys Ser Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Ser Leu Leu

 370 375 380
 Glu Gly Gln Glu Asp His Tyr Asn Asn Leu Ser Ala Ser Lys Val Leu
 385 390 395 400
 <210> 102
 <211> 483
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 Met Ser Ile Arg Val Thr Gln Lys Ser Tyr Lys Val Ser Thr Ser Gly
 1 5 10 15
 Pro Arg Ala Phe Ser Ser Arg Ser Tyr Thr Ser Gly Pro Gly Ser Arg
 20 25 30

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

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

 Leu Glu Ala Glu Leu Gly Asn Met Gln Gly Leu Val Glu Asp Phe Lys

165	170	175	
Asn Lys Tyr Glu Asp Glu Ile Asn Lys Arg Thr Glu Met Glu Asn Glu			
180	185	190	
Phe Val Leu Ile Lys Lys Asp Val Asp Glu Ala Tyr Met Asn Lys Val			
195	200	205	
Glu Leu Glu Ser Arg Leu Glu Gly Leu Thr Asp Glu Ile Asn Phe Leu			
210	215	220	
Arg Gln Leu Tyr Glu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Gln Ser Gln Ile Ser			
225	230	235	240
Asp Thr Ser Val Val Leu Ser Met Asp Asn Ser Arg Ser Leu Asp Met			
245	250	255	
Asp Ser Ile Ile Ala Glu Val Lys Ala Gln Tyr Glu Asp Ile Ala Asn			
260	265	270	
Arg Ser Arg Ala Glu Ala Glu Ser Met Tyr Gln Ile Lys Tyr Glu Glu			
275	280	285	
Leu Gln Ser Leu Ala Gly Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Arg Thr Lys			
290	295	300	
Thr Glu Ile Ser Glu Met Asn Arg Asn Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu			
305	310	315	320
Ile Glu Gly Leu Lys Gly Gln Arg Ala Ser Leu Glu Ala Ala Ile Ala			
325	330	335	
Asp Ala Glu Gln Arg Gly Glu Leu Ala Ile Lys Asp Ala Asn Ala Lys			
340	345	350	
Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Leu Gln Arg Ala Lys Gln Asp Met Ala			
355	360	365	
Arg Gln Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu			
370	375	380	
Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser			
385	390	395	400
Arg Leu Glu Ser Gly Met Gln Asn Met Ser Ile His Thr Lys Thr Thr			
405	410	415	

Ser Gly Tyr Ala Gly Gly Leu Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ser
420 425 430
Pro Gly Leu Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ala Gly
435 440 445
Ser Ser Ser Phe Ser Arg Thr Ser Ser Ser Arg Ala Val Val Val Lys
450 455 460
Lys Ile Glu Thr Arg Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val
465 470 475 480

Leu Pro Lys

<210> 103

<211> 3122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Pro Gly Ala Ala Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly
1 5 10 15
Leu Gly Gly Val Gln Ala Gln Arg Pro Gln Gln Gln Arg Gln Ser Gln
20 25 30
Ala His Gln Gln Arg Gly Leu Phe Pro Ala Val Leu Asn Leu Ala Ser
35 40 45
Asn Ala Leu Ile Thr Thr Asn Ala Thr Cys Gly Glu Lys Gly Pro Glu
50 55 60
Met Tyr Cys Lys Leu Val Glu His Val Pro Gly Gln Pro Val Arg Asn
65 70 75 80
Pro Gln Cys Arg Ile Cys Asn Gln Asn Ser Ser Asn Pro Asn Gln Arg
85 90 95
His Pro Ile Thr Asn Ala Ile Asp Gly Lys Asn Thr Trp Trp Gln Ser
100 105 110
Pro Ser Ile Lys Asn Gly Ile Glu Tyr His Tyr Val Thr Ile Thr Leu
115 120 125
Asp Leu Gln Gln Val Phe Gln Ile Ala Tyr Val Ile Val Lys Ala Ala

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

 180 185 190
 Lys Asp Asp Glu Val Ile Cys Thr Ser Phe Tyr Ser Lys Ile His Pro
 195 200 205
 Leu Glu Asn Gly Glu Ile His Ile Ser Leu Ile Asn Gly Arg Pro Ser
 210 215 220
 Ala Asp Asp Pro Ser Pro Glu Leu Leu Glu Phe Thr Ser Ala Arg Tyr
 225 230 235 240
 Ile Arg Leu Arg Phe Gln Arg Ile Arg Thr Leu Asn Ala Asp Leu Met

 245 250 255
 Met Phe Ala His Lys Asp Pro Arg Glu Ile Asp Pro Ile Val Thr Arg
 260 265 270
 Arg Tyr Tyr Tyr Ser Val Lys Asp Ile Ser Val Gly Gly Met Cys Ile
 275 280 285
 Cys Tyr Gly His Ala Arg Ala Cys Pro Leu Asp Pro Ala Thr Asn Lys
 290 295 300
 Ser Arg Cys Glu Cys Glu His Asn Thr Cys Gly Asp Ser Cys Asp Gln

 305 310 315 320
 Cys Cys Pro Gly Phe His Gln Lys Pro Trp Arg Ala Gly Thr Phe Leu
 325 330 335
 Thr Lys Thr Glu Cys Glu Ala Cys Asn Cys His Gly Lys Ala Glu Glu
 340 345 350
 Cys Tyr Tyr Asp Glu Asn Val Ala Arg Arg Asn Leu Ser Leu Asn Ile
 355 360 365
 Arg Gly Lys Tyr Ile Gly Gly Gly Val Cys Ile Asn Cys Thr Gln Asn

 370 375 380

Thr Ala Gly Ile Asn Cys Glu Thr Cys Thr Asp Gly Phe Phe Arg Pro
 385 390 395 400
 Lys Gly Val Ser Pro Asn Tyr Pro Arg Pro Cys Gln Pro Cys His Cys
 405 410 415
 Asp Pro Ile Gly Ser Leu Asn Glu Val Cys Val Lys Asp Glu Lys His
 420 425 430
 Ala Arg Arg Gly Leu Ala Pro Gly Ser Cys His Cys Lys Thr Gly Phe
 435 440 445
 Gly Gly Val Ser Cys Asp Arg Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Gly Tyr Pro
 450 455 460
 Asp Cys Lys Ala Cys Asn Cys Ser Gly Leu Gly Ser Lys Asn Glu Asp
 465 470 475 480
 Pro Cys Phe Gly Pro Cys Ile Cys Lys Glu Asn Val Glu Gly Gly Asp
 485 490 495
 Cys Ser Arg Cys Lys Ser Gly Phe Phe Asn Leu Gln Glu Asp Asn Trp
 500 505 510
 Lys Gly Cys Asp Glu Cys Phe Cys Ser Gly Val Ser Asn Arg Cys Gln
 515 520 525
 Ser Ser Tyr Trp Thr Tyr Gly Lys Ile Gln Asp Met Ser Gly Trp Tyr
 530 535 540
 Leu Thr Asp Leu Pro Gly Arg Ile Arg Val Ala Pro Gln Gln Asp Asp
 545 550 555 560
 Leu Asp Ser Pro Gln Gln Ile Ser Ile Ser Asn Ala Glu Ala Arg Gln
 565 570 575
 Ala Leu Pro His Ser Tyr Tyr Trp Ser Ala Pro Ala Pro Tyr Leu Gly
 580 585 590
 Asn Lys Leu Pro Ala Val Gly Gly Gln Leu Thr Phe Thr Ile Ser Tyr
 595 600 605
 Asp Leu Glu Glu Glu Glu Asp Thr Glu Arg Val Leu Gln Leu Met
 610 615 620
 Ile Ile Leu Glu Gly Asn Asp Leu Ser Ile Ser Thr Ala Gln Asp Glu

625 630 635 640
 Val Tyr Leu His Pro Ser Glu Glu His Thr Asn Val Leu Leu Leu Lys
 645 650 655
 Glu Glu Ser Phe Thr Ile His Gly Thr His Phe Pro Val Arg Arg Lys
 660 665 670
 Glu Phe Met Thr Val Leu Ala Asn Leu Lys Arg Val Leu Leu Gln Ile
 675 680 685
 Thr Tyr Ser Phe Gly Met Asp Ala Ile Phe Arg Leu Ser Ser Val Asn

 690 695 700
 Leu Glu Ser Ala Val Ser Tyr Pro Thr Asp Gly Ser Ile Ala Ala Ala
 705 710 715 720
 Val Glu Val Cys Gln Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Ser Ser Cys Glu
 725 730 735
 Ser Cys Trp Pro Arg His Arg Arg Val Asn Gly Thr Ile Phe Gly Gly
 740 745 750
 Ile Cys Glu Pro Cys Gln Cys Phe Gly His Ala Glu Ser Cys Asp Asp

 755 760 765
 Val Thr Gly Glu Cys Leu Asn Cys Lys Asp His Thr Gly Gly Pro Tyr
 770 775 780
 Cys Asp Lys Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Gly Glu Pro Thr Lys Gly Thr
 785 790 795 800
 Ser Glu Asp Cys Gln Pro Cys Ala Cys Pro Leu Asn Ile Pro Ser Asn
 805 810 815
 Asn Phe Ser Pro Thr Cys His Leu Asp Arg Ser Leu Gly Leu Ile Cys

 820 825 830
 Asp Gly Cys Pro Val Gly Tyr Thr Gly Pro Arg Cys Glu Arg Cys Ala
 835 840 845
 Glu Gly Tyr Phe Gly Gln Pro Ser Val Pro Gly Gly Ser Cys Gln Pro
 850 855 860
 Cys Gln Cys Asn Asp Asn Leu Asp Phe Ser Ile Pro Gly Ser Cys Asp
 865 870 875 880

Ser Leu Ser Gly Ser Cys Leu Ile Cys Lys Pro Gly Thr Thr Gly Arg

885 890 895
Tyr Cys Glu Leu Cys Ala Asp Gly Tyr Phe Gly Asp Ala Val Asp Ala

900 905 910
Lys Asn Cys Gln Pro Cys Arg Cys Asn Ala Gly Gly Ser Phe Ser Glu

915 920 925
Val Cys His Ser Gln Thr Gly Gln Cys Glu Cys Arg Ala Asn Val Gln

930 935 940
Gly Gln Arg Cys Asp Lys Cys Lys Ala Gly Thr Phe Gly Leu Gln Ser

945 950 955 960
Ala Arg Gly Cys Val Pro Cys Asn Cys Asn Ser Phe Gly Ser Lys Ser

965 970 975
Phe Asp Cys Glu Glu Ser Gly Gln Cys Trp Cys Gln Pro Gly Val Thr

980 985 990
Gly Lys Lys Cys Asp Arg Cys Ala His Gly Tyr Phe Asn Phe Gln Glu

995 1000 1005
Gly Gly Cys Thr Ala Cys Glu Cys Ser His Leu Gly Asn Asn Cys

1010 1015 1020
Asp Pro Lys Thr Gly Arg Cys Ile Cys Pro Pro Asn Thr Ile Gly

1025 1030 1035
Glu Lys Cys Ser Lys Cys Ala Pro Asn Thr Trp Gly His Ser Ile

1040 1045 1050
Thr Thr Gly Cys Lys Ala Cys Asn Cys Ser Thr Val Gly Ser Leu

1055 1060 1065
Asp Phe Gln Cys Asn Val Asn Thr Gly Gln Cys Asn Cys His Pro

1070 1075 1080
Lys Phe Ser Gly Ala Lys Cys Thr Glu Cys Ser Arg Gly His Trp

1085 1090 1095
Asn Tyr Pro Arg Cys Asn Leu Cys Asp Cys Phe Leu Pro Gly Thr

1100 1105 1110
Asp Ala Thr Thr Cys Asp Ser Glu Thr Lys Lys Cys Ser Cys Ser

1115 1120 1125
Asp Gln Thr Gly Gln Cys Thr Cys Lys Val Asn Val Glu Gly Ile

1130 1135 1140
His Cys Asp Arg Cys Arg Pro Gly Lys Phe Gly Leu Asp Ala Lys

1145 1150 1155
Asn Pro Leu Gly Cys Ser Ser Cys Tyr Cys Phe Gly Thr Thr Thr

1160 1165 1170
Gln Cys Ser Glu Ala Lys Gly Leu Ile Arg Thr Trp Val Thr Leu

1175 1180 1185
Lys Ala Glu Gln Thr Ile Leu Pro Leu Val Asp Glu Ala Leu Gln

1190 1195 1200
His Thr Thr Thr Lys Gly Ile Val Phe Gln His Pro Glu Ile Val

1205 1210 1215
Ala His Met Asp Leu Met Arg Glu Asp Leu His Leu Glu Pro Phe

1220 1225 1230
Tyr Trp Lys Leu Pro Glu Gln Phe Glu Gly Lys Lys Leu Met Ala

1235 1240 1245
Tyr Gly Gly Lys Leu Lys Tyr Ala Ile Tyr Phe Glu Ala Arg Glu

1250 1255 1260
Glu Thr Gly Phe Ser Thr Tyr Asn Pro Gln Val Ile Ile Arg Gly

1265 1270 1275
Gly Thr Pro Thr His Ala Arg Ile Ile Val Arg His Met Ala Ala

1280 1285 1290
Pro Leu Ile Gly Gln Leu Thr Arg His Glu Ile Glu Met Thr Glu

1295 1300 1305
Lys Glu Trp Lys Tyr Tyr Gly Asp Asp Pro Arg Val His Arg Thr

1310 1315 1320
Val Thr Arg Glu Asp Phe Leu Asp Ile Leu Tyr Asp Ile His Tyr

1325 1330 1335
Ile Leu Ile Lys Ala Thr Tyr Gly Asn Phe Met Arg Gln Ser Arg

1340 1345 1350

Ile Ser Glu Ile Ser Met Glu Val Ala Glu Gln Gly Arg Gly Thr		
1355	1360	1365
Thr Met Thr Pro Pro Ala Asp Leu Ile Glu Lys Cys Asp Cys Pro		
1370	1375	1380
Leu Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Cys Glu Ala Cys Leu Pro Gly Phe		
1385	1390	1395
Tyr Arg Leu Arg Ser Gln Pro Gly Gly Arg Thr Pro Gly Pro Thr		
1400	1405	1410
Leu Gly Thr Cys Val Pro Cys Gln Cys Asn Gly His Ser Ser Leu		
1415	1420	1425
Cys Asp Pro Glu Thr Ser Ile Cys Gln Asn Cys Gln His His Thr		
1430	1435	1440
Ala Gly Asp Phe Cys Glu Arg Cys Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Ile		
1445	1450	1455
Val Lys Gly Leu Pro Asn Asp Cys Gln Gln Cys Ala Cys Pro Leu		
1460	1465	1470
Ile Ser Ser Ser Asn Asn Phe Ser Pro Ser Cys Val Ala Glu Gly		
1475	1480	1485
Leu Asp Asp Tyr Arg Cys Thr Ala Cys Pro Arg Gly Tyr Glu Gly		
1490	1495	1500
Gln Tyr Cys Glu Arg Cys Ala Pro Gly Tyr Thr Gly Ser Pro Gly		
1505	1510	1515
Asn Pro Gly Gly Ser Cys Gln Glu Cys Glu Cys Asp Pro Tyr Gly		
1520	1525	1530
Ser Leu Pro Val Pro Cys Asp Pro Val Thr Gly Phe Cys Thr Cys		
1535	1540	1545
Arg Pro Gly Ala Thr Gly Arg Lys Cys Asp Gly Cys Lys His Trp		
1550	1555	1560
His Ala Arg Glu Gly Trp Glu Cys Val Phe Cys Gly Asp Glu Cys		
1565	1570	1575
Thr Gly Leu Leu Leu Gly Asp Leu Ala Arg Leu Glu Gln Met Val		

1580	1585	1590
Met Ser Ile Asn Leu Thr Gly	Pro Leu Pro Ala Pro	Tyr Lys Met
1595	1600	1605
Leu Tyr Gly Leu Glu Asn Met	Thr Gln Glu Leu Lys	His Leu Leu
1610	1615	1620
Ser Pro Gln Arg Ala Pro Glu	Arg Leu Ile Gln Leu	Ala Glu Gly
1625	1630	1635
Asn Leu Asn Thr Leu Val Thr	Glu Met Asn Glu Leu	Leu Thr Arg
1640	1645	1650
Ala Thr Lys Val Thr Ala Asp	Gly Glu Gln Thr Gly	Gln Asp Ala
1655	1660	1665
Glu Arg Thr Asn Thr Arg Ala	Lys Ser Leu Gly Glu	Phe Ile Lys
1670	1675	1680
Glu Leu Ala Arg Asp Ala Glu	Ala Val Asn Glu Lys	Ala Ile Lys
1685	1690	1695
Leu Asn Glu Thr Leu Gly Thr	Arg Asp Glu Ala Phe	Glu Arg Asn
1700	1705	1710
Leu Glu Gly Leu Gln Lys Glu	Ile Asp Gln Met Ile	Lys Glu Leu
1715	1720	1725
Arg Arg Lys Asn Leu Glu Thr	Gln Lys Glu Ile Ala	Glu Asp Glu
1730	1735	1740
Leu Val Ala Ala Glu Ala Leu	Leu Lys Lys Val Lys	Lys Leu Phe
1745	1750	1755
Gly Glu Ser Arg Gly Glu Asn	Glu Glu Met Glu Lys	Asp Leu Arg
1760	1765	1770
Glu Lys Leu Ala Asp Tyr Lys	Asn Lys Val Asp Asp	Ala Trp Asp
1775	1780	1785
Leu Leu Arg Glu Ala Thr Asp	Lys Ile Arg Glu Ala	Asn Arg Leu
1790	1795	1800
Phe Ala Val Asn Gln Lys Asn	Met Thr Ala Leu Glu	Lys Lys Lys
1805	1810	1815

Glu Ala Val Glu Ser Gly Lys Arg Gln Ile Glu Asn Thr Leu Lys		
1820	1825	1830
Glu Gly Asn Asp Ile Leu Asp Glu Ala Asn Arg Leu Ala Asp Glu		
1835	1840	1845
Ile Asn Ser Ile Ile Asp Tyr Val Glu Asp Ile Gln Thr Lys Leu		
1850	1855	1860
Pro Pro Met Ser Glu Glu Leu Asn Asp Lys Ile Asp Asp Leu Ser		
1865	1870	1875
Gln Glu Ile Lys Asp Arg Lys Leu Ala Glu Lys Val Ser Gln Ala		
1880	1885	1890
Glu Ser His Ala Ala Gln Leu Asn Asp Ser Ser Ala Val Leu Asp		
1895	1900	1905
Gly Ile Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Ser Phe Asn Ala Thr Ala		
1910	1915	1920
Ala Phe Lys Ala Tyr Ser Asn Ile Lys Asp Tyr Ile Asp Glu Ala		
1925	1930	1935
Glu Lys Val Ala Lys Glu Ala Lys Asp Leu Ala His Glu Ala Thr		
1940	1945	1950
Lys Leu Ala Thr Gly Pro Arg Gly Leu Leu Lys Glu Asp Ala Lys		
1955	1960	1965
Gly Cys Leu Gln Lys Ser Phe Arg Ile Leu Asn Glu Ala Lys Lys		
1970	1975	1980
Leu Ala Asn Asp Val Lys Glu Asn Glu Asp His Leu Asn Gly Leu		
1985	1990	1995
Lys Thr Arg Ile Glu Asn Ala Asp Ala Arg Asn Gly Asp Leu Leu		
2000	2005	2010
Arg Thr Leu Asn Asp Thr Leu Gly Lys Leu Ser Ala Ile Pro Asn		
2015	2020	2025
Asp Thr Ala Ala Lys Leu Gln Ala Val Lys Asp Lys Ala Arg Gln		
2030	2035	2040
Ala Asn Asp Thr Ala Lys Asp Val Leu Ala Gln Ile Thr Glu Leu		

2045	2050	2055
His Gln Asn Leu Asp Gly Leu	Lys Lys Asn Tyr Asn	Lys Leu Ala
2060	2065	2070
Asp Ser Val Ala Lys Thr Asn	Ala Val Val Lys Asp	Pro Ser Lys
2075	2080	2085
Asn Lys Ile Ile Ala Asp Ala	Asp Ala Thr Val Lys	Asn Leu Glu
2090	2095	2100
Gln Glu Ala Asp Arg Leu Ile	Asp Lys Leu Lys Pro	Ile Lys Glu
2105	2110	2115
Leu Glu Asp Asn Leu Lys Lys	Asn Ile Ser Glu Ile	Lys Glu Leu
2120	2125	2130
Ile Asn Gln Ala Arg Lys Gln	Ala Asn Ser Ile Lys	Val Ser Val
2135	2140	2145
Ser Ser Gly Gly Asp Cys Ile	Arg Thr Tyr Lys Pro	Glu Ile Lys
2150	2155	2160
Lys Gly Ser Tyr Asn Asn Ile	Val Val Asn Val Lys	Thr Ala Val
2165	2170	2175
Ala Asp Asn Leu Leu Phe Tyr	Leu Gly Ser Ala Lys	Phe Ile Asp
2180	2185	2190
Phe Leu Ala Ile Glu Met Arg	Lys Gly Lys Val Ser	Phe Leu Trp
2195	2200	2205
Asp Val Gly Ser Gly Val Gly	Arg Val Glu Tyr Pro	Asp Leu Thr
2210	2215	2220
Ile Asp Asp Ser Tyr Trp Tyr	Arg Ile Val Ala Ser	Arg Thr Gly
2225	2230	2235
Arg Asn Gly Thr Ile Ser Val	Arg Ala Leu Asp Gly	Pro Lys Ala
2240	2245	2250
Ser Ile Val Pro Ser Thr His	His Ser Thr Ser Pro	Pro Gly Tyr
2255	2260	2265
Thr Ile Leu Asp Val Asp Ala	Asn Ala Met Leu Phe	Val Gly Gly
2270	2275	2280

Leu Thr Gly Lys Leu Lys Lys	Ala Asp Ala Val Arg Val Ile Thr	
2285	2290	2295
Phe Thr Gly Cys Met Gly Glu Thr Tyr Phe Asp Asn	Lys Pro Ile	
2300	2305	2310
Gly Leu Trp Asn Phe Arg Glu Lys Glu Gly Asp Cys	Lys Gly Cys	
2315	2320	2325
Thr Val Ser Pro Gln Val Glu Asp Ser Glu Gly Thr	Ile Gln Phe	
2330	2335	2340
Asp Gly Glu Gly Tyr Ala Leu Val Ser Arg Pro Ile	Arg Trp Tyr	
2345	2350	2355
Pro Asn Ile Ser Thr Val Met Phe Lys Phe Arg Thr	Phe Ser Ser	
2360	2365	2370
Ser Ala Leu Leu Met Tyr Leu Ala Thr Arg Asp Leu	Arg Asp Phe	
2375	2380	2385
Met Ser Val Glu Leu Thr Asp Gly His Ile Lys Val	Ser Tyr Asp	
2390	2395	2400
Leu Gly Ser Gly Met Ala Ser Val Val Ser Asn Gln	Asn His Asn	
2405	2410	2415
Asp Gly Lys Trp Lys Ser Phe Thr Leu Ser Arg Ile	Gln Lys Gln	
2420	2425	2430
Ala Asn Ile Ser Ile Val Asp Ile Asp Thr Asn Gln	Glu Glu Asn	
2435	2440	2445
Ile Ala Thr Ser Ser Ser Gly Asn Asn Phe Gly Leu	Asp Leu Lys	
2450	2455	2460
Ala Asp Asp Lys Ile Tyr Phe Gly Gly Leu Pro Thr	Leu Arg Asn	
2465	2470	2475
Leu Ser Met Lys Ala Arg Pro Glu Val Asn Leu Lys	Lys Tyr Ser	
2480	2485	2490
Gly Cys Leu Lys Asp Ile Glu Ile Ser Arg Thr Pro	Tyr Asn Ile	
2495	2500	2505
Leu Ser Ser Pro Asp Tyr Val Gly Val Thr Lys Gly	Cys Ser Leu	

2510	2515	2520
Glu Asn Val Tyr Thr Val Ser Phe Pro Lys Pro Gly Phe Val Glu		
2525	2530	2535
Leu Ser Pro Val Pro Ile Asp Val Gly Thr Glu Ile Asn Leu Ser		
2540	2545	2550
Phe Ser Thr Lys Asn Glu Ser Gly Ile Ile Leu Leu Gly Ser Gly		
2555	2560	2565
Gly Thr Pro Ala Pro Pro Arg Arg Lys Arg Arg Gln Thr Gly Gln		

2570	2575	2580
Ala Tyr Tyr Ala Ile Leu Leu Asn Arg Gly Arg Leu Glu Val His		
2585	2590	2595
Leu Ser Thr Gly Ala Arg Thr Met Arg Lys Ile Val Ile Arg Pro		
2600	2605	2610
Glu Pro Asn Leu Phe His Asp Gly Arg Glu His Ser Val His Val		
2615	2620	2625
Glu Arg Thr Arg Gly Ile Phe Thr Val Gln Val Asp Glu Asn Arg		

2630	2635	2640
Arg Tyr Met Gln Asn Leu Thr Val Glu Gln Pro Ile Glu Val Lys		
2645	2650	2655
Lys Leu Phe Val Gly Gly Ala Pro Pro Glu Phe Gln Pro Ser Pro		
2660	2665	2670
Leu Arg Asn Ile Pro Pro Phe Glu Gly Cys Ile Trp Asn Leu Val		
2675	2680	2685
Ile Asn Ser Val Pro Met Asp Phe Ala Arg Pro Val Ser Phe Lys		

2690	2695	2700
Asn Ala Asp Ile Gly Arg Cys Ala His Gln Lys Leu Arg Glu Asp		
2705	2710	2715
Glu Asp Gly Ala Ala Pro Ala Glu Ile Val Ile Gln Pro Glu Pro		
2720	2725	2730
Val Pro Thr Pro Ala Phe Pro Thr Pro Thr Pro Val Leu Thr His		
2735	2740	2745

Gly Pro Cys Ala Ala Glu Ser Glu Pro Ala Leu Leu Ile Gly Ser

2750 2755 2760
Lys Gln Phe Gly Leu Ser Arg Asn Ser His Ile Ala Ile Ala Phe
2765 2770 2775
Asp Asp Thr Lys Val Lys Asn Arg Leu Thr Ile Glu Leu Glu Val
2780 2785 2790
Arg Thr Glu Ala Glu Ser Gly Leu Leu Phe Tyr Met Ala Arg Ile
2795 2800 2805
Asn His Ala Asp Phe Ala Thr Val Gln Leu Arg Asn Gly Leu Pro

2810 2815 2820
Tyr Phe Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gly Asp Thr His Thr Met Ile
2825 2830 2835
Pro Thr Lys Ile Asn Asp Gly Gln Trp His Lys Ile Lys Ile Met
2840 2845 2850
Arg Ser Lys Gln Glu Gly Ile Leu Tyr Val Asp Gly Ala Ser Asn
2855 2860 2865
Arg Thr Ile Ser Pro Lys Lys Ala Asp Ile Leu Asp Val Val Gly

2870 2875 2880
Met Leu Tyr Val Gly Gly Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Thr Arg Arg
2885 2890 2895
Ile Gly Pro Val Thr Tyr Ser Ile Asp Gly Cys Val Arg Asn Leu
2900 2905 2910
His Met Ala Glu Ala Pro Ala Asp Leu Glu Gln Pro Thr Ser Ser
2915 2920 2925
Phe His Val Gly Thr Cys Phe Ala Asn Ala Gln Arg Gly Thr Tyr

2930 2935 2940
Phe Asp Gly Thr Gly Phe Ala Lys Ala Val Gly Gly Phe Lys Val
2945 2950 2955
Gly Leu Asp Leu Leu Val Glu Phe Glu Phe Arg Thr Thr Thr Thr
2960 2965 2970
Thr Gly Val Leu Leu Gly Ile Ser Ser Gln Lys Met Asp Gly Met

2975 2980 2985
 Gly Ile Glu Met Ile Asp Glu Lys Leu Met Phe His Val Asp Asn

 2990 2995 3000
 Gly Ala Gly Arg Phe Thr Ala Val Tyr Asp Ala Gly Val Pro Gly
 3005 3010 3015
 His Leu Cys Asp Gly Gln Trp His Lys Val Thr Ala Asn Lys Ile
 3020 3025 3030
 Lys His Arg Ile Glu Leu Thr Val Asp Gly Asn Gln Val Glu Ala
 3035 3040 3045
 Gln Ser Pro Asn Pro Ala Ser Thr Ser Ala Asp Thr Asn Asp Pro

 3050 3055 3060
 Val Phe Val Gly Gly Phe Pro Asp Asp Leu Lys Gln Phe Gly Leu
 3065 3070 3075
 Thr Thr Ser Ile Pro Phe Arg Gly Cys Ile Arg Ser Leu Lys Leu
 3080 3085 3090
 Thr Lys Gly Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Asn Phe Ala Lys Ala
 3095 3100 3105
 Leu Glu Leu Arg Gly Val Gln Pro Val Ser Cys Pro Ala Asn

 3110 3115 3120
 <210> 104
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 104
 Met Ala Asp Asn Phe Ser Leu His Asp Ala Leu Ser Gly Ser Gly Asn
 1 5 10 15
 Pro Asn Pro Gln Gly Trp Pro Gly Ala Trp Gly Asn Gln Pro Ala Gly
 20 25 30
 Ala Gly Gly Tyr Pro Gly Ala Ser Tyr Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Gln
 35 40 45

 Ala Pro Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Gln Ala Pro Pro Gly Ala Tyr Pro

50 55 60
 Gly Ala Pro Gly Ala Tyr Pro Gly Ala Pro Ala Pro Gly Val Tyr Pro
 65 70 75 80
 Gly Pro Pro Ser Gly Pro Gly Ala Tyr Pro Ser Ser Gly Gln Pro Ser
 85 90 95
 Ala Thr Gly Ala Tyr Pro Ala Thr Gly Pro Tyr Gly Ala Pro Ala Gly
 100 105 110

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

 Leu Asp Asn Asn Trp Gly Arg Glu Glu Arg Gln Ser Val Phe Pro Phe
 180 185 190
 Glu Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Gln Val Leu Val Glu Pro Asp His
 195 200 205
 Phe Lys Val Ala Val Asn Asp Ala His Leu Leu Gln Tyr Asn His Arg
 210 215 220
 Val Lys Lys Leu Asn Glu Ile Ser Lys Leu Gly Ile Ser Gly Asp Ile
 225 230 235 240

 Asp Leu Thr Ser Ala Ser Tyr Thr Met Ile
 245 250

 <210> 105
 <211> 586
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 Met Ala Thr Ala Thr Pro Val Pro Pro Arg Met Gly Ser Arg Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Leu Ser Arg Leu Gln Glu
 20 25 30
 Lys Glu Glu Leu Arg Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val Tyr Ile Asp
 35 40 45

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

 Glu His Asp Gln Leu Leu Leu Asn Tyr Ala Lys Lys Glu Ser Asp Leu
 115 120 125
 Asn Gly Ala Gln Ile Lys Leu Arg Glu Tyr Glu Ala Ala Leu Asn Ser
 130 135 140
 Lys Asp Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu Gly Asp Lys Lys Ser Leu Glu
 145 150 155 160
 Gly Asp Leu Glu Asp Leu Lys Asp Gln Ile Ala Gln Leu Glu Ala Ser
 165 170 175

 Leu Ala Ala Ala Lys Lys Gln Leu Ala Asp Glu Thr Leu Leu Lys Val
 180 185 190
 Asp Leu Glu Asn Arg Cys Gln Ser Leu Thr Glu Asp Leu Glu Phe Arg
 195 200 205
 Lys Ser Met Tyr Glu Glu Glu Ile Asn Glu Thr Arg Arg Lys His Glu
 210 215 220
 Thr Arg Leu Val Glu Val Asp Ser Gly Arg Gln Ile Glu Tyr Glu Tyr
 225 230 235 240

 Lys Leu Ala Gln Ala Leu His Glu Met Arg Glu Gln His Asp Ala Gln
 245 250 255
 Val Arg Leu Tyr Lys Glu Glu Leu Glu Gln Thr Tyr His Ala Lys Leu

260	265	270	
Glu Asn Ala Arg Leu Ser Ser Glu Met Asn Thr Ser Thr Val Asn Ser			
275	280	285	
Ala Arg Glu Glu Leu Met Glu Ser Arg Met Arg Ile Glu Ser Leu Ser			
290	295	300	
Ser Gln Leu Ser Asn Leu Gln Lys Glu Ser Arg Ala Cys Leu Glu Arg			
305	310	315	320
Ile Gln Glu Leu Glu Asp Leu Leu Ala Lys Glu Lys Asp Asn Ser Arg			
325	330	335	
Arg Met Leu Thr Asp Lys Glu Arg Glu Met Ala Glu Ile Arg Asp Gln			
340	345	350	
Met Gln Gln Gln Leu Asn Asp Tyr Glu Gln Leu Leu Asp Val Lys Leu			
355	360	365	
Ala Leu Asp Met Glu Ile Ser Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu			
370	375	380	
Glu Glu Arg Leu Lys Leu Ser Pro Ser Pro Ser Ser Arg Val Thr Val			
385	390	395	400
Ser Arg Ala Ser Ser Ser Arg Ser Val Arg Thr Thr Arg Gly Lys Arg			
405	410	415	
Lys Arg Val Asp Val Glu Glu Ser Glu Ala Ser Ser Ser Val Ser Ile			
420	425	430	
Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Gly Asn Val Cys Ile Glu Glu Ile Asp			
435	440	445	
Val Asp Gly Lys Phe Ile Arg Leu Lys Asn Thr Ser Glu Gln Asp Gln			
450	455	460	
Pro Met Gly Gly Trp Glu Met Ile Arg Lys Ile Gly Asp Thr Ser Val			
465	470	475	480
Ser Tyr Lys Tyr Thr Ser Arg Tyr Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Val			
485	490	495	
Thr Ile Trp Ala Ala Asn Ala Gly Val Thr Ala Ser Pro Pro Thr Asp			
500	505	510	

Leu Ile Trp Lys Asn Gln Asn Ser Trp Gly Thr Gly Glu Asp Val Lys
515 520 525

Val Ile Leu Lys Asn Ser Gln Gly Glu Glu Val Ala Gln Arg Ser Thr
530 535 540

Val Phe Lys Thr Thr Ile Pro Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ala
545 550 555 560

Ala Gly Val Val Val Glu Glu Glu Leu Phe His Gln Gln Gly Thr Pro
565 570 575

Arg Ala Ser Asn Arg Ser Cys Ala Ile Met
580 585

<210> 106

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Met Ala Val Asn Val Tyr Ser Thr Ser Val Thr Ser Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Arg His Asp Met Leu Ala Trp Ile Asn Glu Ser Leu Gln Leu Asn Leu
20 25 30

Thr Lys Ile Glu Gln Leu Cys Ser Gly Ala Ala Tyr Cys Gln Phe Met
35 40 45

Asp Met Leu Phe Pro Gly Ser Ile Ala Leu Lys Lys Val Lys Phe Gln
50 55 60

Ala Lys Leu Glu His Glu Tyr Ile Gln Asn Phe Lys Ile Leu Gln Ala
65 70 75 80

Gly Phe Lys Arg Met Gly Val Asp Lys Ile Ile Pro Val Asp Lys Leu
85 90 95

Val Lys Gly Lys Phe Gln Asp Asn Phe Glu Phe Val Gln Trp Phe Lys
100 105 110

Lys Phe Phe Asp Ala Asn Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Asp Pro Val Ala
115 120 125

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

130 135 140
Ala Leu Asn Lys Pro Lys Lys Pro Leu Thr Ser Ser Ser Ala Ala Pro
145 150 155 160

Gln Arg Pro Ile Ser Thr Gln Arg Thr Ala Ala Ala Pro Lys Ala Gly
165 170 175
Pro Gly Val Val Arg Lys Asn Pro Gly Val Gly Asn Gly Asp Asp Glu
180 185 190
Ala Ala Glu Leu Met Gln Gln Val Asn Val Leu Lys Leu Thr Val Glu
195 200 205
Asp Leu Glu Lys Glu Arg Asp Phe Tyr Phe Gly Lys Leu Arg Asn Ile
210 215 220

Glu Leu Ile Cys Gln Glu Asn Glu Gly Glu Asn Asp Pro Val Leu Gln
225 230 235 240
Arg Ile Val Asp Ile Leu Tyr Ala Thr Asp Glu Gly Phe Val Ile Pro
245 250 255
Asp Glu Gly Gly Pro Gln Glu Glu Gln Glu Glu Tyr
260 265

<210> 107

<211> 863

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

Arg Ala Thr Pro Ala Gln Thr Pro Arg Ser Glu Asp Ala Arg Ser Ser
20 25 30
Pro Ser Gln Arg Arg Arg Gly Glu Asp Ser Thr Ser Thr Gly Glu Leu
35 40 45
Gln Pro Met Pro Thr Ser Pro Gly Val Asp Leu Gln Ser Pro Ala Ala
50 55 60
Gln Asp Val Leu Phe Ser Ser Pro Pro Gln Met His Ser Ser Ala Ile

65	70	75	80
Pro Leu Asp Phe Asp Val Ser Ser Pro Leu Thr Tyr Gly Thr Pro Ser			
	85	90	95
Ser Arg Val Glu Gly Thr Pro Arg Ser Gly Val Arg Gly Thr Pro Val			
	100	105	110
Arg Gln Arg Pro Asp Leu Gly Ser Ala Gln Lys Gly Leu Gln Val Asp			
	115	120	125
Leu Gln Ser Asp Gly Ala Ala Ala Glu Asp Ile Val Ala Ser Glu Gln			
	130	135	140
Ser Leu Gly Gln Lys Leu Val Ile Trp Gly Thr Asp Val Asn Val Ala			
145	150	155	160
Ala Cys Lys Glu Asn Phe Gln Arg Phe Leu Gln Arg Phe Ile Asp Pro			
	165	170	175
Leu Ala Lys Glu Glu Glu Asn Val Gly Ile Asp Ile Thr Glu Pro Leu			
	180	185	190
Tyr Met Gln Arg Leu Gly Glu Ile Asn Val Ile Gly Glu Pro Phe Leu			
	195	200	205
Asn Val Asn Cys Glu His Ile Lys Ser Phe Asp Lys Asn Leu Tyr Arg			
210	215	220	
Gln Leu Ile Ser Tyr Pro Gln Glu Val Ile Pro Thr Phe Asp Met Ala			
225	230	235	240
Val Asn Glu Ile Phe Phe Asp Arg Tyr Pro Asp Ser Ile Leu Glu His			
	245	250	255
Gln Ile Gln Val Arg Pro Phe Asn Ala Leu Lys Thr Lys Asn Met Arg			
	260	265	270
Asn Leu Asn Pro Glu Asp Ile Asp Gln Leu Ile Thr Ile Ser Gly Met			
275	280	285	
Val Ile Arg Thr Ser Gln Leu Ile Pro Glu Met Gln Glu Ala Phe Phe			
290	295	300	
Gln Cys Gln Val Cys Ala His Thr Thr Arg Val Glu Met Asp Arg Gly			
305	310	315	320

Arg Ile Ala Glu Pro Ser Val Cys Gly Arg Cys His Thr Thr His Ser
325 330 335

Met Ala Leu Ile His Asn Arg Ser Leu Phe Ser Asp Lys Gln Met Ile
340 345 350

Lys Leu Gln Glu Ser Pro Glu Asp Met Pro Ala Gly Gln Thr Pro His
355 360 365

Thr Val Ile Leu Phe Ala His Asn Asp Leu Val Asp Lys Val Gln Pro
370 375 380

Gly Asp Arg Val Asn Val Thr Gly Ile Tyr Arg Ala Val Pro Ile Arg
385 390 395 400

Val Asn Pro Arg Val Ser Asn Val Lys Ser Val Tyr Lys Thr His Ile
405 410 415

Asp Val Ile His Tyr Arg Lys Thr Asp Ala Lys Arg Leu His Gly Leu
420 425 430

Asp Glu Glu Ala Glu Gln Lys Leu Phe Ser Glu Lys Arg Val Glu Leu
435 440 445

Leu Lys Glu Leu Ser Arg Lys Pro Asp Ile Tyr Glu Arg Leu Ala Ser
450 455 460

Ala Leu Ala Pro Ser Ile Tyr Glu His Glu Asp Ile Lys Lys Gly Ile
465 470 475 480

Leu Leu Gln Leu Phe Gly Gly Thr Arg Lys Asp Phe Ser His Thr Gly
485 490 495

Arg Gly Lys Phe Arg Ala Glu Ile Asn Ile Leu Leu Cys Gly Asp Pro
500 505 510

Gly Thr Ser Lys Ser Gln Leu Leu Gln Tyr Val Tyr Asn Leu Val Pro
515 520 525

Arg Gly Gln Tyr Thr Ser Gly Lys Gly Ser Ser Ala Val Gly Leu Thr
530 535 540

Ala Tyr Val Met Lys Asp Pro Glu Thr Arg Gln Leu Val Leu Gln Thr
545 550 555 560

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

565	570	575	
Asp Lys Met Asn Glu Ser Thr Arg Ser Val Leu His Glu Val Met Glu			
580	585	590	
Gln Gln Thr Leu Ser Ile Ala Lys Ala Gly Ile Ile Cys Gln Leu Asn			
595	600	605	
Ala Arg Thr Ser Val Leu Ala Ala Ala Asn Pro Ile Glu Ser Gln Trp			
610	615	620	
Asn Pro Lys Lys Thr Thr Ile Glu Asn Ile Gln Leu Pro His Thr Leu			
625	630	635	640
Leu Ser Arg Phe Asp Leu Ile Phe Leu Leu Leu Asp Pro Gln Asp Glu			
645	650	655	
Ala Tyr Asp Arg Arg Leu Ala His His Leu Val Ala Leu Tyr Tyr Gln			
660	665	670	
Ser Glu Glu Gln Ala Glu Glu Glu Leu Leu Asp Met Ala Val Leu Lys			
675	680	685	
Asp Tyr Ile Ala Tyr Ala His Ser Thr Ile Met Pro Arg Leu Ser Glu			
690	695	700	
Glu Ala Ser Gln Ala Leu Ile Glu Ala Tyr Val Asp Met Arg Lys Ile			
705	710	715	720
Gly Ser Ser Arg Gly Met Val Ser Ala Tyr Pro Arg Gln Leu Glu Ser			
725	730	735	
Leu Ile Arg Leu Ala Glu Ala His Ala Lys Val Arg Leu Ser Asn Lys			
740	745	750	
Val Glu Ala Ile Asp Val Glu Glu Ala Lys Arg Leu His Arg Glu Ala			
755	760	765	
Leu Lys Gln Ser Ala Thr Asp Pro Arg Thr Gly Ile Val Asp Ile Ser			
770	775	780	
Ile Leu Thr Thr Gly Met Ser Ala Thr Ser Arg Lys Arg Lys Glu Glu			
785	790	795	800
Leu Ala Glu Ala Leu Lys Lys Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Thr Pro			
805	810	815	

Ala Leu Lys Tyr Gln Gln Leu Phe Glu Asp Ile Arg Gly Gln Ser Asp
820 825 830

Ile Ala Ile Thr Lys Asp Met Phe Glu Glu Ala Leu Arg Ala Leu Ala
835 840 845

Asp Asp Asp Phe Leu Thr Val Thr Gly Lys Thr Val Arg Leu Leu
850 855 860

<210> 108

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Met Pro Met Phe Ile Val Asn Thr Asn Val Pro Arg Ala Ser Val Pro
1 5 10 15

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

Lys Pro Pro Gln Tyr Ile Ala Val His Val Val Pro Asp Gln Leu Met
35 40 45

Ala Phe Gly Gly Ser Ser Glu Pro Cys Ala Leu Cys Ser Leu His Ser
50 55 60

Ile Gly Lys Ile Gly Gly Ala Gln Asn Arg Ser Tyr Ser Lys Leu Leu
65 70 75 80

Cys Gly Leu Leu Ala Glu Arg Leu Arg Ile Ser Pro Asp Arg Val Tyr
85 90 95

Ile Asn Tyr Tyr Asp Met Asn Ala Ala Asn Val Gly Trp Asn Asn Ser
100 105 110

Thr Phe Ala
115

<210> 109

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

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

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

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

Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Leu Gly Gly Asp Ala His Phe
180 185 190
Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asp Gly Ser Ser Leu Gly Ile Asn Phe
195 200 205
Leu Tyr Ala Ala Thr His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Met Gly His
210 215 220
Ser Ser Asp Pro Asn Ala Val Met Tyr Pro Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
225 230 235 240

Pro Gln Asn Phe Lys Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Lys

245 250 255
 Leu Tyr Gly Lys Arg Ser Asn Ser Arg Lys Lys
 260 265
 <210> 110
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 110
 Met Ser Leu Trp Gln Pro Leu Val Leu Val Leu Leu Val Leu Gly Cys
 1 5 10 15
 Cys Phe Ala Ala Pro Arg Gln Arg Gln Ser Thr Leu Val Leu Phe Pro
 20 25 30

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

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

 Ser Arg Asp Ala Asp Ile Val Ile Gln Phe Gly Val Ala Glu His Gly
 165 170 175
 Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala His Ala Phe
 180 185 190

Pro Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp Asp Asp Glu
195 200 205

Leu Trp Ser Leu Gly Lys Gly Val Val Val Pro Thr Arg Phe Gly Asn
210 215 220

Ala Asp Gly Ala Ala Cys His Phe Pro Phe Ile Phe Glu Gly Arg Ser
225 230 235 240

Tyr Ser Ala Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Leu Pro Trp Cys
245 250 255

Ser Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Thr Asp Asp Arg Phe Gly Phe Cys Pro
260 265 270

Ser Glu Arg Leu Tyr Thr Gln Asp Gly Asn Ala Asp Gly Lys Pro Cys
275 280 285

Gln Phe Pro Phe Ile Phe Gln Gly Gln Ser Tyr Ser Ala Cys Thr Thr
290 295 300

Asp Gly Arg Ser Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Ala Thr Thr Ala Asn Tyr
305 310 315 320

Asp Arg Asp Lys Leu Phe Gly Phe Cys Pro Thr Arg Ala Asp Ser Thr
325 330 335

Val Met Gly Gly Asn Ser Ala Gly Glu Leu Cys Val Phe Pro Phe Thr
340 345 350

Phe Leu Gly Lys Glu Tyr Ser Thr Cys Thr Ser Glu Gly Arg Gly Asp
355 360 365

Gly Arg Leu Trp Cys Ala Thr Thr Ser Asn Phe Asp Ser Asp Lys Lys
370 375 380

Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu Val Ala Ala
385 390 395 400

His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Asp His Ser Ser Val Pro Glu
405 410 415

Ala Leu Met Tyr Pro Met Tyr Arg Phe Thr Glu Gly Pro Pro Leu His
420 425 430

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

435 440 445
 Pro Glu Pro Arg Pro Pro Thr Thr Thr Thr Pro Gln Pro Thr Ala Pro
 450 455 460
 Pro Thr Val Cys Pro Thr Gly Pro Pro Thr Val His Pro Ser Glu Arg
 465 470 475 480

 Pro Thr Ala Gly Pro Thr Gly Pro Pro Ser Ala Gly Pro Thr Gly Pro
 485 490 495
 Pro Thr Ala Gly Pro Ser Thr Ala Thr Thr Val Pro Leu Ser Pro Val
 500 505 510
 Asp Asp Ala Cys Asn Val Asn Ile Phe Asp Ala Ile Ala Glu Ile Gly
 515 520 525
 Asn Gln Leu Tyr Leu Phe Lys Asp Gly Lys Tyr Trp Arg Phe Ser Glu
 530 535 540

 Gly Arg Gly Ser Arg Pro Gln Gly Pro Phe Leu Ile Ala Asp Lys Trp
 545 550 555 560
 Pro Ala Leu Pro Arg Lys Leu Asp Ser Val Phe Glu Glu Arg Leu Ser
 565 570 575
 Lys Lys Leu Phe Phe Phe Ser Gly Arg Gln Val Trp Val Tyr Thr Gly
 580 585 590
 Ala Ser Val Leu Gly Pro Arg Arg Leu Asp Lys Leu Gly Leu Gly Ala
 595 600 605

 Asp Val Ala Gln Val Thr Gly Ala Leu Arg Ser Gly Arg Gly Lys Met
 610 615 620
 Leu Leu Phe Ser Gly Arg Arg Leu Trp Arg Phe Asp Val Lys Ala Gln
 625 630 635 640
 Met Val Asp Pro Arg Ser Ala Ser Glu Val Asp Arg Met Phe Pro Gly
 645 650 655
 Val Pro Leu Asp Thr His Asp Val Phe Gln Tyr Arg Glu Lys Ala Tyr
 660 665 670

 Phe Cys Gln Asp Arg Phe Tyr Trp Arg Val Ser Ser Arg Ser Glu Leu
 675 680 685

Asn Gln Val Asp Gln Val Gly Tyr Val Thr Tyr Asp Ile Leu Gln Cys
690 695 700

Pro Glu Asp

705

<210> 111

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg

20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu

35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile

50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile

65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile

85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu

100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile

115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser

130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro

145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn

165 170 175

Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly

180 185 190
 Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
 195 200 205
 Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys

 210 215 220
 Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
 245 250 255
 Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu
 260 265 270
 Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser

 275 280 285
 Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
 290 295
 <210> 112
 <211> 151
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 112
 Met Cys Asp Phe Thr Glu Asp Gln Thr Ala Glu Phe Lys Glu Ala Phe
 1 5 10 15
 Gln Leu Phe Asp Arg Thr Gly Asp Gly Lys Ile Leu Tyr Ser Gln Cys
 20 25 30
 Gly Asp Val Met Arg Ala Leu Gly Gln Asn Pro Thr Asn Ala Glu Val

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

Asp Lys Glu Gly Asn Gly Thr Val Met Gly Ala Glu Ile Arg His Val

100 105 110
Leu Val Thr Leu Gly Glu Lys Met Thr Glu Glu Glu Val Glu Met Leu

115 120 125
Val Ala Gly His Glu Asp Ser Asn Gly Cys Ile Asn Tyr Glu Ala Phe

130 135 140
Val Arg His Ile Leu Ser Gly

145 150
<210> 113

<211> 172
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 113

Met Ser Ser Lys Arg Ala Lys Ala Lys Thr Thr Lys Lys Arg Pro Gln

1 5 10 15
Arg Ala Thr Ser Asn Val Phe Ala Met Phe Asp Gln Ser Gln Ile Gln

20 25 30
Glu Phe Lys Glu Ala Phe Asn Met Ile Asp Gln Asn Arg Asp Gly Phe

35 40 45
Ile Asp Lys Glu Asp Leu His Asp Met Leu Ala Ser Leu Gly Lys Asn

50 55 60
Pro Thr Asp Glu Tyr Leu Glu Gly Met Met Ser Glu Ala Pro Gly Pro

65 70 75 80
Ile Asn Phe Thr Met Phe Leu Thr Met Phe Gly Glu Lys Leu Asn Gly

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

100 105 110
Glu Ala Ser Gly Phe Ile His Glu Asp His Leu Arg Glu Leu Leu Thr

115 120 125
Thr Met Gly Asp Arg Phe Thr Asp Glu Glu Val Asp Glu Met Tyr Arg

130 135 140

Glu Ala Pro Ile Asp Lys Lys Gly Asn Phe Asn Tyr Val Glu Phe Thr
145 150 155 160

Arg Ile Leu Lys His Gly Ala Lys Asp Lys Asp Asp
165 170

<210> 114

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Ala Asn Cys Glu Arg Thr Phe Ile Ala Ile Lys Pro Asp Gly Val
1 5 10 15

Gln Arg Gly Leu Val Gly Glu Ile Ile Lys Arg Phe Glu Gln Lys Gly

20 25 30

Phe Arg Leu Val Gly Leu Lys Phe Met Gln Ala Ser Glu Asp Leu Leu

35 40 45

Lys Glu His Tyr Val Asp Leu Lys Asp Arg Pro Phe Phe Ala Gly Leu

50 55 60

Val Lys Tyr Met His Ser Gly Pro Val Val Ala Met Val Trp Glu Gly

65 70 75 80

Leu Asn Val Val Lys Thr Gly Arg Val Met Leu Gly Glu Thr Asn Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gly Arg Asn Ile Ile His Gly Ser Asp Ser Val Glu Ser Ala Glu Lys

115 120 125

Glu Ile Gly Leu Trp Phe His Pro Glu Glu Leu Val Asp Tyr Thr Ser

130 135 140

Cys Ala Gln Asn Trp Ile Tyr Glu

145 150

<210> 115

<211> 264

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Met Glu Ser Gly Phe Thr Ser Lys Asp Thr Tyr Leu Ser His Phe Asn

1 5 10 15

Pro Arg Asp Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Lys Phe Gly Ser Arg His Ser

20 25 30

Ala Glu Ser Gln Ile Leu Lys His Leu Leu Lys Asn Leu Phe Lys Ile

35 40 45

Phe Cys Leu Asp Gly Val Lys Gly Asp Leu Leu Ile Asp Ile Gly Ser

50 55 60

Gly Pro Thr Ile Tyr Gln Leu Leu Ser Ala Cys Glu Ser Phe Lys Glu

65 70 75 80

Ile Val Val Thr Asp Tyr Ser Asp Gln Asn Leu Gln Glu Leu Glu Lys

85 90 95

Trp Leu Lys Lys Glu Pro Glu Ala Phe Asp Trp Ser Pro Val Val Thr

100 105 110

Tyr Val Cys Asp Leu Glu Gly Asn Arg Val Lys Gly Pro Glu Lys Glu

115 120 125

Glu Lys Leu Arg Gln Ala Val Lys Gln Val Leu Lys Cys Asp Val Thr

130 135 140

Gln Ser Gln Pro Leu Gly Ala Val Pro Leu Pro Pro Ala Asp Cys Val

145 150 155 160

Leu Ser Thr Leu Cys Leu Asp Ala Ala Cys Pro Asp Leu Pro Thr Tyr

165 170 175

Cys Arg Ala Leu Arg Asn Leu Gly Ser Leu Leu Lys Pro Gly Gly Phe

180 185 190

Leu Val Ile Met Asp Ala Leu Lys Ser Ser Tyr Tyr Met Ile Gly Glu

195 200 205

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

210 215 220

Val Lys Glu Ala Gly Tyr Thr Ile Glu Trp Phe Glu Val Ile Ser Gln

225 230 235 240

Ser Tyr Ser Ser Thr Met Ala Asn Asn Glu Gly Leu Phe Ser Leu Val

245 250 255

Ala Arg Lys Leu Ser Arg Pro Leu

260

<210> 116

<211> 201

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Met Ala Leu Ser Trp Val Leu Thr Val Leu Ser Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

Glu Ala Gln Ile Pro Leu Cys Ala Asn Leu Val Pro Val Pro Ile Thr

20 25 30

Asn Ala Thr Leu Asp Gln Ile Thr Gly Lys Trp Phe Tyr Ile Ala Ser

35 40 45

Ala Phe Arg Asn Glu Glu Tyr Asn Lys Ser Val Gln Glu Ile Gln Ala

50 55 60

Thr Phe Phe Tyr Phe Thr Pro Asn Lys Thr Glu Asp Thr Ile Phe Leu

65 70 75 80

Arg Glu Tyr Gln Thr Arg Gln Asp Gln Cys Ile Tyr Asn Thr Thr Tyr

85 90 95

Leu Asn Val Gln Arg Glu Asn Gly Thr Ile Ser Arg Tyr Val Gly Gly

100 105 110

Gln Glu His Phe Ala His Leu Leu Ile Leu Arg Asp Thr Lys Thr Tyr

115 120 125

Met Leu Ala Phe Asp Val Asn Asp Glu Lys Asn Trp Gly Leu Ser Val

130 135 140

Tyr Ala Asp Lys Pro Glu Thr Thr Lys Glu Gln Leu Gly Glu Phe Tyr

145 150 155 160

Glu Ala Leu Asp Cys Leu Arg Ile Pro Lys Ser Asp Val Val Tyr Thr

165 170 175

Asp Trp Lys Lys Asp Lys Cys Glu Pro Leu Glu Lys Gln His Glu Lys
180 185 190

Glu Arg Lys Gln Glu Glu Gly Glu Ser
195 200

<210> 117

<211> 640

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Ala Ala Leu Tyr Arg Pro Gly Leu Arg Leu Asn Trp His Gly Leu
1 5 10 15

Ser Pro Leu Gly Trp Pro Ser Cys Arg Ser Ile Gln Thr Leu Arg Val

20 25 30

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

35 40 45

Glu His Ser Ala Arg Leu Cys Gln Pro Glu Gly Ile His Ile Cys Asp

50 55 60

Gly Thr Glu Ala Glu Asn Thr Ala Thr Leu Thr Leu Leu Glu Gln Gln

65 70 75 80

Gly Leu Ile Arg Lys Leu Pro Lys Tyr Asn Asn Cys Trp Leu Ala Arg

85 90 95

Thr Asp Pro Lys Asp Val Ala Arg Val Glu Ser Lys Thr Val Ile Val

100 105 110

Thr Pro Ser Gln Arg Asp Thr Val Gln Leu Pro Pro Gly Gly Ala Arg

115 120 125

Gly Gln Leu Gly Asn Trp Met Ser Pro Ala Asp Phe Gln Arg Ala Val

130 135 140

Asp Glu Arg Phe Pro Gly Cys Met Gln Gly Arg Thr Met Tyr Val Leu

145 150 155 160

Pro Phe Ser Met Gly Pro Val Gly Ser Pro Leu Ser Arg Ile Gly Val

165 170 175

Gln Leu Thr Asp Ser Ala Tyr Val Val Ala Ser Met Arg Ile Met Thr

180 185 190
 Arg Leu Gly Thr Pro Val Leu Gln Ala Leu Gly Asp Gly Asp Phe Val
 195 200 205
 Lys Cys Leu His Ser Val Gly Gln Pro Leu Thr Gly Gln Gly Glu Pro

 210 215 220
 Val Ser Gln Trp Pro Cys Asn Pro Glu Lys Thr Leu Ile Gly His Val
 225 230 235 240
 Pro Asp Gln Arg Glu Ile Ile Ser Phe Gly Ser Gly Tyr Gly Gly Asn
 245 250 255
 Ser Leu Leu Gly Lys Lys Cys Phe Ala Leu Arg Ile Ala Ser Arg Leu
 260 265 270
 Ala Arg Asp Glu Gly Trp Leu Ala Glu His Met Leu Ile Leu Gly Ile

 275 280 285
 Thr Ser Pro Ala Gly Lys Lys Arg Tyr Val Ala Ala Ala Phe Pro Ser
 290 295 300
 Ala Cys Gly Lys Thr Asn Leu Ala Met Met Arg Pro Ala Leu Pro Gly
 305 310 315 320
 Trp Lys Val Glu Cys Val Gly Asp Asp Ile Ala Trp Met Arg Phe Asp
 325 330 335
 Ser Glu Gly Arg Leu Arg Ala Ile Asn Pro Glu Asn Gly Phe Phe Gly

 340 345 350
 Val Ala Pro Gly Thr Ser Ala Thr Thr Asn Pro Asn Ala Met Ala Thr
 355 360 365
 Ile Gln Ser Asn Thr Ile Phe Thr Asn Val Ala Glu Thr Ser Asp Gly
 370 375 380
 Gly Val Tyr Trp Glu Gly Ile Asp Gln Pro Leu Pro Pro Gly Val Thr
 385 390 395 400
 Val Thr Ser Trp Leu Gly Lys Pro Trp Lys Pro Gly Asp Lys Glu Pro

 405 410 415
 Cys Ala His Pro Asn Ser Arg Phe Cys Ala Pro Ala Arg Gln Cys Pro
 420 425 430

Ile Met Asp Pro Ala Trp Glu Ala Pro Glu Gly Val Pro Ile Asp Ala
435 440 445

Ile Ile Phe Gly Gly Arg Arg Pro Lys Gly Val Pro Leu Val Tyr Glu
450 455 460

Ala Phe Asn Trp Arg His Gly Val Phe Val Gly Ser Ala Met Arg Ser

465 470 475 480

Glu Ser Thr Ala Ala Ala Glu His Lys Gly Lys Ile Ile Met His Asp
485 490 495

Pro Phe Ala Met Arg Pro Phe Phe Gly Tyr Asn Phe Gly His Tyr Leu
500 505 510

Glu His Trp Leu Ser Met Glu Gly Arg Lys Gly Ala Gln Leu Pro Arg
515 520 525

Ile Phe His Val Asn Trp Phe Arg Arg Asp Glu Ala Gly His Phe Leu

530 535 540

Trp Pro Gly Phe Gly Glu Asn Ala Arg Val Leu Asp Trp Ile Cys Arg

545 550 555 560

Arg Leu Glu Gly Glu Asp Ser Ala Arg Glu Thr Pro Ile Gly Leu Val
565 570 575

Pro Lys Glu Gly Ala Leu Asp Leu Ser Gly Leu Arg Ala Ile Asp Thr
580 585 590

Thr Gln Leu Phe Ser Leu Pro Lys Asp Phe Trp Glu Gln Glu Val Arg

595 600 605

Asp Ile Arg Ser Tyr Leu Thr Glu Gln Val Asn Gln Asp Leu Pro Lys

610 615 620

Glu Val Leu Ala Glu Leu Glu Ala Leu Glu Arg Arg Val His Lys Met

625 630 635 640

<210> 118

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Arg Leu Arg Arg Leu Ala Leu Phe Pro Gly Val Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

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

 Phe Lys Lys Phe Ile Ser Asp Lys Asp Ala Ser Ile Val Gly Phe Phe
 145 150 155 160
 Asp Asp Ser Phe Ser Glu Ala His Ser Glu Phe Leu Lys Ala Ala Ser
 165 170 175
 Asn Leu Arg Asp Asn Tyr Arg Phe Ala His Thr Asn Val Glu Ser Leu
 180 185 190
 Val Asn Glu Tyr Asp Asp Asn Gly Glu Gly Ile Ile Leu Phe Arg Pro
 195 200 205

 Ser His Leu Thr Asn Lys Phe Glu Asp Lys Thr Val Ala Tyr Thr Glu
 210 215 220
 Gln Lys Met Thr Ser Gly Lys Ile Lys Lys Phe Ile Gln Glu Asn Ile
 225 230 235 240
 Phe Gly Ile Cys Pro His Met Thr Glu Asp Asn Lys Asp Leu Ile Gln
 245 250 255

Gly Lys Asp Leu Leu Ile Ala Tyr Tyr Asp Val Asp Tyr Glu Lys Asn
260 265 270

Ala Lys Gly Ser Asn Tyr Trp Arg Asn Arg Val Met Met Val Ala Lys
275 280 285

Lys Phe Leu Asp Ala Gly His Lys Leu Asn Phe Ala Val Ala Ser Arg
290 295 300

Lys Thr Phe Ser His Glu Leu Ser Asp Phe Gly Leu Glu Ser Thr Ala
305 310 315 320

Gly Glu Ile Pro Val Val Ala Ile Arg Thr Ala Lys Gly Glu Lys Phe
325 330 335

Val Met Gln Glu Glu Phe Ser Arg Asp Gly Lys Ala Leu Glu Arg Phe
340 345 350

Leu Gln Asp Tyr Phe Asp Gly Asn Leu Lys Arg Tyr Leu Lys Ser Glu
355 360 365

Pro Ile Pro Glu Ser Asn Asp Gly Pro Val Lys Val Val Val Ala Glu
370 375 380

Asn Phe Asp Glu Ile Val Asn Asn Glu Asn Lys Asp Val Leu Ile Glu
385 390 395 400

Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys Lys Asn Leu Glu Pro Lys Tyr
405 410 415

Lys Glu Leu Gly Glu Lys Leu Ser Lys Asp Pro Asn Ile Val Ile Ala
420 425 430

Lys Met Asp Ala Thr Ala Asn Asp Val Pro Ser Pro Tyr Glu Val Arg
435 440 445

Gly Phe Pro Thr Ile Tyr Phe Ser Pro Ala Asn Lys Lys Leu Asn Pro
450 455 460

Lys Lys Tyr Glu Gly Gly Arg Glu Leu Ser Asp Phe Ile Ser Tyr Leu
465 470 475 480

Gln Arg Glu Ala Thr Asn Pro Pro Val Ile Gln Glu Glu Lys Pro Lys
485 490 495

Lys Lys Lys Lys Ala Gln Glu Asp Leu

500 505

<210> 119

<211> 440

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Ala Leu Leu Val Leu Gly Leu Val Ser Cys Thr Phe Phe Leu Ala

1 5 10 15

Val Asn Gly Leu Tyr Ser Ser Ser Asp Asp Val Ile Glu Leu Thr Pro

20 25 30

Ser Asn Phe Asn Arg Glu Val Ile Gln Ser Asp Ser Leu Trp Leu Val

35 40 45

Glu Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys Gln Arg Leu Thr Pro Glu

50 55 60

Trp Lys Lys Ala Ala Thr Ala Leu Lys Asp Val Val Lys Val Gly Ala

65 70 75 80

Val Asp Ala Asp Lys His His Ser Leu Gly Gly Gln Tyr Gly Val Gln

85 90 95

Gly Phe Pro Thr Ile Lys Ile Phe Gly Ser Asn Lys Asn Arg Pro Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Leu Arg Gln Leu Val Lys Asp Arg Leu Gly Gly Arg Ser Gly

130 135 140

Gly Tyr Ser Ser Gly Lys Gln Gly Arg Ser Asp Ser Ser Ser Lys Lys

145 150 155 160

Asp Val Ile Glu Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Lys Asn Val Leu Asp

165 170 175

Ser Glu Asp Val Trp Met Val Glu Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His

180 185 190

Cys Lys Asn Leu Glu Pro Glu Trp Ala Ala Ala Ala Ser Glu Val Lys

195	200	205
Glu Gln Thr Lys Gly Lys Val Lys Leu Ala Ala Val Asp Ala Thr Val		
210	215	220
Asn Gln Val Leu Ala Ser Arg Tyr Gly Ile Arg Gly Phe Pro Thr Ile		
225	230	235
Lys Ile Phe Gln Lys Gly Glu Ser Pro Val Asp Tyr Asp Gly Gly Arg		
245	250	255
Thr Arg Ser Asp Ile Val Ser Arg Ala Leu Asp Leu Phe Ser Asp Asn		
260	265	270
Ala Pro Pro Pro Glu Leu Leu Glu Ile Ile Asn Glu Asp Ile Ala Lys		
275	280	285
Arg Thr Cys Glu Glu His Gln Leu Cys Val Val Ala Val Leu Pro His		
290	295	300
Ile Leu Asp Thr Gly Ala Ala Gly Arg Asn Ser Tyr Leu Glu Val Leu		
305	310	315
Leu Lys Leu Ala Asp Lys Tyr Lys Lys Lys Met Trp Gly Trp Leu Trp		
325	330	335
Thr Glu Ala Gly Ala Gln Ser Glu Leu Glu Thr Ala Leu Gly Ile Gly		
340	345	350
Gly Phe Gly Tyr Pro Ala Met Ala Ala Ile Asn Ala Arg Lys Met Lys		
355	360	365
Phe Ala Leu Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Gln Gly Ile Asn Glu Phe		
370	375	380
Leu Arg Glu Leu Ser Phe Gly Arg Gly Ser Thr Ala Pro Val Gly Gly		
385	390	395
Gly Ala Phe Pro Thr Ile Val Glu Arg Glu Pro Trp Asp Gly Arg Asp		
405	410	415
Gly Glu Leu Pro Val Glu Asp Asp Ile Asp Leu Ser Asp Val Glu Leu		
420	425	430
Asp Asp Leu Gly Lys Asp Glu Leu		
435	440	

<210> 120

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Glu Glu Glu Cys Arg Val Leu Ser Ile Gln Ser His Val Ile Arg

1 5 10 15

Gly Tyr Val Gly Asn Arg Ala Ala Thr Phe Pro Leu Gln Val Leu Gly

20 25 30

Phe Glu Ile Asp Ala Val Asn Ser Val Gln Phe Ser Asn His Thr Gly

35 40 45

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

50 55 60

Leu Tyr Glu Gly Leu Arg Leu Asn Asn Met Asn Lys Tyr Asp Tyr Val

65 70 75 80

Leu Thr Gly Tyr Thr Arg Asp Lys Ser Phe Leu Ala Met Val Val Asp

85 90 95

Ile Val Gln Glu Leu Lys Gln Gln Asn Pro Arg Leu Val Tyr Val Cys

100 105 110

Asp Pro Val Leu Gly Asp Lys Trp Asp Gly Glu Gly Ser Met Tyr Val

115 120 125

Pro Glu Asp Leu Leu Pro Val Tyr Lys Glu Lys Val Val Pro Leu Ala

130 135 140

Asp Ile Ile Thr Pro Asn Gln Phe Glu Ala Glu Leu Leu Ser Gly Arg

145 150 155 160

Lys Ile His Ser Gln Glu Glu Ala Leu Arg Val Met Asp Met Leu His

165 170 175

Ser Met Gly Pro Asp Thr Val Val Ile Thr Ser Ser Asp Leu Pro Ser

180 185 190

Pro Gln Gly Ser Asn Tyr Leu Ile Val Leu Gly Ser Gln Arg Arg Arg

195 200 205

Asn Pro Ala Gly Ser Val Val Met Glu Arg Ile Arg Met Asp Ile Arg
210 215 220

Lys Val Asp Ala Val Phe Val Gly Thr Gly Asp Leu Phe Ala Ala Met
225 230 235 240

Leu Leu Ala Trp Thr His Lys His Pro Asn Asn Leu Lys Val Ala Cys
245 250 255

Glu Lys Thr Val Ser Thr Leu His His Val Leu Gln Arg Thr Ile Gln
260 265 270

Cys Ala Lys Ala Gln Ala Gly Glu Gly Val Arg Pro Ser Pro Met Gln
275 280 285

Leu Glu Leu Arg Met Val Gln Ser Lys Arg Asp Ile Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Ile Val Val Gln Ala Thr Val Leu
305 310

<210> 121

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Met Pro Val Asp Leu Ser Lys Trp Ser Gly Pro Leu Ser Leu Gln Glu
1 5 10 15

Val Asp Glu Gln Pro Gln His Pro Leu His Val Thr Tyr Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Val Asp Glu Leu Gly Lys Val Leu Thr Pro Thr Gln Val Lys Asn
35 40 45

Arg Pro Thr Ser Ile Ser Trp Asp Gly Leu Asp Ser Gly Lys Leu Tyr
50 55 60

Thr Leu Val Leu Thr Asp Pro Asp Ala Pro Ser Arg Lys Asp Pro Lys
65 70 75 80

Tyr Arg Glu Trp His His Phe Leu Val Val Asn Met Lys Gly Asn Asp
85 90 95

Ile Ser Ser Gly Thr Val Leu Ser Asp Tyr Val Gly Ser Gly Pro Pro

100 105 110
 Lys Gly Thr Gly Leu His Arg Tyr Val Trp Leu Val Tyr Glu Gln Asp
 115 120 125
 Arg Pro Leu Lys Cys Asp Glu Pro Ile Leu Ser Asn Arg Ser Gly Asp
 130 135 140

 His Arg Gly Lys Phe Lys Val Ala Ser Phe Arg Lys Lys Tyr Glu Leu
 145 150 155 160
 Arg Ala Pro Val Ala Gly Thr Cys Tyr Gln Ala Glu Trp Asp Asp Tyr
 165 170 175
 Val Pro Lys Leu Tyr Glu Gln Leu Ser Gly Lys
 180 185
 <210> 122
 <211> 270
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 122
 Met Val Leu Leu Lys Glu Tyr Arg Val Ile Leu Pro Val Ser Val Asp
 1 5 10 15

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

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

Glu Pro Glu Ala Trp Lys His Val Glu Ala Val Tyr Ile Asp Ile Ala
130 135 140

Asp Arg Ser Gln Val Leu Ser Lys Asp Tyr Lys Ala Glu Glu Asp Pro
145 150 155 160

Ala Lys Phe Lys Ser Ile Lys Thr Gly Arg Gly Pro Leu Gly Pro Asn
165 170 175

Trp Lys Gln Glu Leu Val Asn Gln Lys Asp Cys Pro Tyr Met Cys Ala
180 185 190

Tyr Lys Leu Val Thr Val Lys Phe Lys Trp Trp Gly Leu Gln Asn Lys
195 200 205

Val Glu Asn Phe Ile His Lys Gln Glu Arg Arg Leu Phe Thr Asn Phe
210 215 220

His Arg Gln Leu Phe Cys Trp Leu Asp Lys Trp Val Asp Leu Thr Met
225 230 235 240

Asp Asp Ile Arg Arg Met Glu Glu Glu Thr Lys Arg Gln Leu Asp Glu
245 250 255

Met Arg Gln Lys Asp Pro Val Lys Gly Met Thr Ala Asp Asp
260 265 270

<210> 123

<211> 531

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Met Ser Lys Pro His Ser Glu Ala Gly Thr Ala Phe Ile Gln Thr Gln
1 5 10 15

Gln Leu His Ala Ala Met Ala Asp Thr Phe Leu Glu His Met Cys Arg
20 25 30

Leu Asp Ile Asp Ser Pro Pro Ile Thr Ala Arg Asn Thr Gly Ile Ile
35 40 45

Cys Thr Ile Gly Pro Ala Ser Arg Ser Val Glu Thr Leu Lys Glu Met

50

55

60

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

 115 120 125
 Thr Ala Glu Val Glu Leu Lys Lys Gly Ala Thr Leu Lys Ile Thr Leu
 130 135 140
 Asp Asn Ala Tyr Met Glu Lys Cys Asp Glu Asn Ile Leu Trp Leu Asp
 145 150 155 160
 Tyr Lys Asn Ile Cys Lys Val Val Glu Val Gly Ser Lys Ile Tyr Val
 165 170 175
 Asp Asp Gly Leu Ile Ser Leu Gln Val Lys Gln Lys Gly Ala Asp Phe

 180 185 190
 Leu Val Thr Glu Val Glu Asn Gly Gly Ser Leu Gly Ser Lys Lys Gly
 195 200 205
 Val Asn Leu Pro Gly Ala Ala Val Asp Leu Pro Ala Val Ser Glu Lys
 210 215 220
 Asp Ile Gln Asp Leu Lys Phe Gly Val Glu Gln Asp Val Asp Met Val
 225 230 235 240
 Phe Ala Ser Phe Ile Arg Lys Ala Ser Asp Val His Glu Val Arg Lys

 245 250 255
 Val Leu Gly Glu Lys Gly Lys Asn Ile Lys Ile Ile Ser Lys Ile Glu
 260 265 270
 Asn His Glu Gly Val Arg Arg Phe Asp Glu Ile Leu Glu Ala Ser Asp
 275 280 285
 Gly Ile Met Val Ala Arg Gly Asp Leu Gly Ile Glu Ile Pro Ala Glu
 290 295 300
 Lys Val Phe Leu Ala Gln Lys Met Met Ile Gly Arg Cys Asn Arg Ala

305 310 315 320
 Gly Lys Pro Val Ile Cys Ala Thr Gln Met Leu Glu Ser Met Ile Lys
 325 330 335
 Lys Pro Arg Pro Thr Arg Ala Glu Gly Ser Asp Val Ala Asn Ala Val
 340 345 350
 Leu Asp Gly Ala Asp Cys Ile Met Leu Ser Gly Glu Thr Ala Lys Gly
 355 360 365
 Asp Tyr Pro Leu Glu Ala Val Arg Met Gln His Leu Ile Ala Arg Glu

 370 375 380
 Ala Glu Ala Ala Ile Tyr His Leu Gln Leu Phe Glu Glu Leu Arg Arg
 385 390 395 400
 Leu Ala Pro Ile Thr Ser Asp Pro Thr Glu Ala Thr Ala Val Gly Ala
 405 410 415
 Val Glu Ala Ser Phe Lys Cys Cys Ser Gly Ala Ile Ile Val Leu Thr
 420 425 430
 Lys Ser Gly Arg Ser Ala His Gln Val Ala Arg Tyr Arg Pro Arg Ala

 435 440 445
 Pro Ile Ile Ala Val Thr Arg Asn Pro Gln Thr Ala Arg Gln Ala His
 450 455 460
 Leu Tyr Arg Gly Ile Phe Pro Val Leu Cys Lys Asp Pro Val Gln Glu
 465 470 475 480
 Ala Trp Ala Glu Asp Val Asp Leu Arg Val Asn Phe Ala Met Asn Val
 485 490 495
 Gly Lys Ala Arg Gly Phe Phe Lys Lys Gly Asp Val Val Ile Val Leu

 500 505 510
 Thr Gly Trp Arg Pro Gly Ser Gly Phe Thr Asn Thr Met Arg Val Val
 515 520 525
 Pro Val Pro
 530
 <210> 124
 <211> 431
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Met Arg Ala Leu Leu Ala Arg Leu Leu Leu Cys Val Leu Val Val Ser

1 5 10 15

Asp Ser Lys Gly Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp

20 25 30

Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile

35 40 45

His Trp Cys Asn Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile

50 55 60

Asp Lys Ser Lys Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly

65 70 75 80

Lys Ala Ser Thr Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser

85 90 95

Ala Thr Val Leu Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu

100 105 110

Gln Leu Gly Leu Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg

115 120 125

Arg Arg Pro Trp Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln

130 135 140

Glu Cys Met Val His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro

145 150 155 160

Pro Glu Glu Leu Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg

165 170 175

Phe Lys Ile Ile Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp

180 185 190

Phe Ala Ala Ile Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val

195 200 205

Cys Gly Gly Ser Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His

210 215 220

Cys Phe Ile Asp Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly

225 230 235 240
 Arg Ser Arg Leu Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val
 245 250 255
 Glu Asn Leu Ile Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His
 260 265 270
 His Asn Asp Ile Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys
 275 280 285

 Ala Gln Pro Ser Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr
 290 295 300
 Asn Asp Pro Gln Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Asn Ser Thr Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val
 325 330 335
 Val Lys Leu Ile Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly
 340 345 350

 Ser Glu Val Thr Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys
 355 360 365
 Thr Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu
 370 375 380
 Gln Gly Arg Met Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys
 385 390 395 400
 Ala Leu Lys Asp Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu
 405 410 415

 Pro Trp Ile Arg Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
 420 425 430

 <210> 125
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 Met Ser Gly Phe Ser Thr Glu Glu Arg Ala Ala Pro Phe Ser Leu Glu
 1 5 10 15

Tyr Arg Val Phe Leu Lys Asn Glu Lys Gly Gln Tyr Ile Ser Pro Phe
 20 25 30
 His Asp Ile Pro Ile Tyr Ala Asp Lys Asp Val Phe His Met Val Val

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

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

 165 170 175
 Arg Leu Lys Pro Gly Tyr Leu Glu Ala Thr Val Asp Trp Phe Arg Arg
 180 185 190
 Tyr Lys Val Pro Asp Gly Lys Pro Glu Asn Glu Phe Ala Phe Asn Ala
 195 200 205
 Glu Phe Lys Asp Lys Asp Phe Ala Ile Asp Ile Ile Lys Ser Thr His
 210 215 220
 Asp His Trp Lys Ala Leu Val Thr Lys Lys Thr Asn Gly Lys Gly Ile

 225 230 235 240
 Ser Cys Met Asn Thr Thr Leu Ser Glu Ser Pro Phe Lys Cys Asp Pro
 245 250 255
 Asp Ala Ala Arg Ala Ile Val Asp Ala Leu Pro Pro Pro Cys Glu Ser

260 265 270
Ala Cys Thr Val Pro Thr Asp Val Asp Lys Trp Phe His His Gln Lys

275 280 285

Asn

<210> 126

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Ser Ser Gly Asn Ala Lys Ile Gly His Pro Ala Pro Asn Phe Lys

1 5 10 15

Ala Thr Ala Val Met Pro Asp Gly Gln Phe Lys Asp Ile Ser Leu Ser

20 25 30

Asp Tyr Lys Gly Lys Tyr Val Val Phe Phe Phe Tyr Pro Leu Asp Phe

35 40 45

Thr Phe Val Cys Pro Thr Glu Ile Ile Ala Phe Ser Asp Arg Ala Glu

50 55 60

Glu Phe Lys Lys Leu Asn Cys Gln Val Ile Gly Ala Ser Val Asp Ser

65 70 75 80

His Phe Cys His Leu Ala Trp Val Asn Thr Pro Lys Lys Gln Gly Gly

85 90 95

Leu Gly Pro Met Asn Ile Pro Leu Val Ser Asp Pro Lys Arg Thr Ile

100 105 110

Ala Gln Asp Tyr Gly Val Leu Lys Ala Asp Glu Gly Ile Ser Phe Arg

115 120 125

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln Ile Thr Val

130 135 140

Asn Asp Leu Pro Val Gly Arg Ser Val Asp Glu Thr Leu Arg Leu Val

145 150 155 160

Gln Ala Phe Gln Phe Thr Asp Lys His Gly Glu Val Cys Pro Ala Gly

165 170 175

Trp Lys Pro Gly Ser Asp Thr Ile Lys Pro Asp Val Gln Lys Ser Lys
180 185 190

Glu Tyr Phe Ser Lys Gln Lys
195

<210> 127

<211> 912

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Ser Ala Pro Pro Val Leu Arg Pro Pro Ser Pro Leu Leu Pro Val
1 5 10 15
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Val Pro Gly Ser Gly
20 25 30
Pro Gly Pro Ala Pro Phe Leu Ala Pro Val Ala Ala Pro Val Gly Gly
35 40 45

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

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

Cys Glu Gly Cys Gly Leu Asn Tyr His Lys Arg Cys Ala Phe Lys Ile
 180 185 190
 Pro Asn Asn Cys Ser Gly Val Arg Arg Arg Arg Leu Ser Asn Val Ser
 195 200 205
 Leu Thr Gly Val Ser Thr Ile Arg Thr Ser Ser Ala Glu Leu Ser Thr
 210 215 220
 Ser Ala Pro Asp Glu Pro Leu Leu Gln Lys Ser Pro Ser Glu Ser Phe
 225 230 235 240

 Ile Gly Arg Glu Lys Arg Ser Asn Ser Gln Ser Tyr Ile Gly Arg Pro
 245 250 255
 Ile His Leu Asp Lys Ile Leu Met Ser Lys Val Lys Val Pro His Thr
 260 265 270
 Phe Val Ile His Ser Tyr Thr Arg Pro Thr Val Cys Gln Tyr Cys Lys
 275 280 285
 Lys Leu Leu Lys Gly Leu Phe Arg Gln Gly Leu Gln Cys Lys Asp Cys
 290 295 300

 Arg Phe Asn Cys His Lys Arg Cys Ala Pro Lys Val Pro Asn Asn Cys
 305 310 315 320
 Leu Gly Glu Val Thr Ile Asn Gly Asp Leu Leu Ser Pro Gly Ala Glu
 325 330 335
 Ser Asp Val Val Met Glu Glu Gly Ser Asp Asp Asn Asp Ser Glu Arg
 340 345 350
 Asn Ser Gly Leu Met Asp Asp Met Glu Glu Ala Met Val Gln Asp Ala
 355 360 365

 Glu Met Ala Met Ala Glu Cys Gln Asn Asp Ser Gly Glu Met Gln Asp
 370 375 380
 Pro Asp Pro Asp His Glu Asp Ala Asn Arg Thr Ile Ser Pro Ser Thr
 385 390 395 400
 Ser Asn Asn Ile Pro Leu Met Arg Val Val Gln Ser Val Lys His Thr
 405 410 415
 Lys Arg Lys Ser Ser Thr Val Met Lys Glu Gly Trp Met Val His Tyr

420	425	430	
Thr Ser Lys Asp Thr Leu Arg Lys Arg His Tyr Trp Arg Leu Asp Ser			
435	440	445	
Lys Cys Ile Thr Leu Phe Gln Asn Asp Thr Gly Ser Arg Tyr Tyr Lys			
450	455	460	
Glu Ile Pro Leu Ser Glu Ile Leu Ser Leu Glu Pro Val Lys Thr Ser			
465	470	475	480
Ala Leu Ile Pro Asn Gly Ala Asn Pro His Cys Phe Glu Ile Thr Thr			
485	490	495	
Ala Asn Val Val Tyr Tyr Val Gly Glu Asn Val Val Asn Pro Ser Ser			
500	505	510	
Pro Ser Pro Asn Asn Ser Val Leu Thr Ser Gly Val Gly Ala Asp Val			
515	520	525	
Ala Arg Met Trp Glu Ile Ala Ile Gln His Ala Leu Met Pro Val Ile			
530	535	540	
Pro Lys Gly Ser Ser Val Gly Thr Gly Thr Asn Leu His Arg Asp Ile			
545	550	555	560
Ser Val Ser Ile Ser Val Ser Asn Cys Gln Ile Gln Glu Asn Val Asp			
565	570	575	
Ile Ser Thr Val Tyr Gln Ile Phe Pro Asp Glu Val Leu Gly Ser Gly			
580	585	590	
Gln Phe Gly Ile Val Tyr Gly Gly Lys His Arg Lys Thr Gly Arg Asp			
595	600	605	
Val Ala Ile Lys Ile Ile Asp Lys Leu Arg Phe Pro Thr Lys Gln Glu			
610	615	620	
Ser Gln Leu Arg Asn Glu Val Ala Ile Leu Gln Asn Leu His His Pro			
625	630	635	640
Gly Val Val Asn Leu Glu Cys Met Phe Glu Thr Pro Glu Arg Val Phe			
645	650	655	
Val Val Met Glu Lys Leu His Gly Asp Met Leu Glu Met Ile Leu Ser			
660	665	670	

Ser Glu Lys Gly Arg Leu Pro Glu His Ile Thr Lys Phe Leu Ile Thr
675 680 685

Gln Ile Leu Val Ala Leu Arg His Leu His Phe Lys Asn Ile Val His
690 695 700

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

Pro Gln Val Lys Leu Cys Asp Phe Gly Phe Ala Arg Ile Ile Gly Glu
725 730 735

Lys Ser Phe Arg Arg Ser Val Val Gly Thr Pro Ala Tyr Leu Ala Pro
740 745 750

Glu Val Leu Arg Asn Lys Gly Tyr Asn Arg Ser Leu Asp Met Trp Ser
755 760 765

Val Gly Val Ile Ile Tyr Val Ser Leu Ser Gly Thr Phe Pro Phe Asn
770 775 780

Glu Asp Glu Asp Ile His Asp Gln Ile Gln Asn Ala Ala Phe Met Tyr
785 790 795 800

Pro Pro Asn Pro Trp Lys Glu Ile Ser His Glu Ala Ile Asp Leu Ile
805 810 815

Asn Asn Leu Leu Gln Val Lys Met Arg Lys Arg Tyr Ser Val Asp Lys
820 825 830

Thr Leu Ser His Pro Trp Leu Gln Asp Tyr Gln Thr Trp Leu Asp Leu
835 840 845

Arg Glu Leu Glu Cys Lys Ile Gly Glu Arg Tyr Ile Thr His Glu Ser
850 855 860

Asp Asp Leu Arg Trp Glu Lys Tyr Ala Gly Glu Gln Gly Leu Gln Tyr
865 870 875 880

Pro Thr His Leu Ile Asn Pro Ser Ala Ser His Ser Asp Thr Pro Glu
885 890 895

Thr Glu Glu Thr Glu Met Lys Ala Leu Gly Glu Arg Val Ser Ile Leu
900 905 910

<210> 128

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys Gly Ser Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Val Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Ser Val Ala Pro Leu Pro Ile Cys

20 25 30

Pro Gly Gly Ala Ala Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Asp Leu Phe Asp

35 40 45

Arg Ala Val Val Leu Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser Glu Met

50 55 60

Phe Ser Glu Phe Asp Lys Arg Tyr Thr His Gly Arg Gly Phe Ile Thr

65 70 75 80

Lys Ala Ile Asn Ser Cys His Thr Ser Ser Leu Ala Thr Pro Glu Asp

85 90 95

Lys Glu Gln Ala Gln Gln Met Asn Gln Lys Asp Phe Leu Ser Leu Ile

100 105 110

Val Ser Ile Leu Arg Ser Trp Asn Glu Pro Leu Tyr His Leu Val Thr

115 120 125

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

130 135 140

Val Glu Ile Glu Glu Gln Thr Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Leu

145 150 155 160

Ile Val Ser Gln Val His Pro Glu Thr Lys Glu Asn Glu Ile Tyr Pro

165 170 175

Val Trp Ser Gly Leu Pro Ser Leu Gln Met Ala Asp Glu Glu Ser Arg

180 185 190

Leu Ser Ala Tyr Tyr Asn Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser His

195 200 205

Lys Ile Asp Asn Tyr Leu Lys Leu Leu Lys Cys Arg Ile Ile His Asn

210 215 220
 Asn Asn Cys
 225
 <210> 129
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 Met Phe Thr Leu Leu Val Leu Leu Ser Gln Leu Pro Thr Val Thr Leu
 1 5 10 15
 Gly Phe Pro His Cys Ala Arg Gly Pro Lys Ala Ser Lys His Ala Gly
 20 25 30
 Glu Glu Val Phe Thr Ser Lys Glu Glu Ala Asn Phe Phe Ile His Arg
 35 40 45

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

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

 Leu Pro Pro Ser Val Glu Asp Ala Gly Leu Pro Ser Tyr Glu Gln Ala
 180 185 190

Val Ala Leu Thr Arg Lys His Ser Val Ser Pro Pro Pro Pro Tyr Pro
195 200 205

Gly His Thr Lys Gly Phe Arg Val Phe Lys Lys Ser Met Ser Leu Pro
210 215 220

Ser His

225

<210> 130

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Ala Ser Leu Leu Lys Val Asp Gln Glu Val Lys Leu Lys Val Asp

1 5 10 15
Ser Phe Arg Glu Arg Ile Thr Ser Glu Ala Glu Asp Leu Val Ala Asn
20 25 30

Phe Phe Pro Lys Lys Leu Leu Glu Leu Asp Ser Phe Leu Lys Glu Pro
35 40 45

Ile Leu Asn Ile His Asp Leu Thr Gln Ile His Ser Asp Met Asn Leu
50 55 60

Pro Val Pro Asp Pro Ile Leu Leu Thr Asn Ser His Asp Gly Leu Asp

65 70 75 80
Gly Pro Thr Tyr Lys Lys Arg Arg Leu Asp Glu Cys Glu Glu Ala Phe
85 90 95

Gln Gly Thr Lys Val Phe Val Met Pro Asn Gly Met Leu Lys Ser Asn
100 105 110

Gln Gln Leu Val Asp Ile Ile Glu Lys Val Lys Pro Glu Ile Arg Leu
115 120 125

Leu Ile Glu Lys Cys Asn Thr Val Lys Met Trp Val Gln Leu Leu Ile

130 135 140
Pro Arg Ile Glu Asp Gly Asn Asn Phe Gly Val Ser Ile Gln Glu Glu
145 150 155 160

Thr Val Ala Glu Leu Arg Thr Val Glu Ser Glu Ala Ala Ser Tyr Leu

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

180 185 190
Ile Ala Lys Tyr Pro His Val Glu Asp Tyr Arg Arg Thr Val Thr Glu

195 200 205
Ile Asp Glu Lys Glu Tyr Ile Ser Leu Arg Leu Ile Ile Ser Glu Leu

210 215 220
Arg Asn Gln Tyr Val Thr Leu His Asp Met Ile Leu Lys Asn Ile Glu

225 230 235 240
Lys Ile Lys Arg Pro Arg Ser Ser Asn Ala Glu Thr Leu Tyr

245 250

<210> 131

<211> 403

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Met Thr Ala Ile Ile Lys Glu Ile Val Ser Arg Asn Lys Arg Arg Tyr

1 5 10 15

Gln Glu Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Pro Asn Ile

20 25 30

Ile Ala Met Gly Phe Pro Ala Glu Arg Leu Glu Gly Val Tyr Arg Asn

35 40 45

Asn Ile Asp Asp Val Val Arg Phe Leu Asp Ser Lys His Lys Asn His

50 55 60

Tyr Lys Ile Tyr Asn Leu Cys Ala Glu Arg His Tyr Asp Thr Ala Lys

65 70 75 80

Phe Asn Cys Arg Val Ala Gln Tyr Pro Phe Glu Asp His Asn Pro Pro

85 90 95

Gln Leu Glu Leu Ile Lys Pro Phe Cys Glu Asp Leu Asp Gln Trp Leu

100 105 110

Ser Glu Asp Asp Asn His Val Ala Ala Ile His Cys Lys Ala Gly Lys

115	120	125
Gly Arg Thr Gly Val Met Ile Cys Ala Tyr Leu Leu His Arg Gly Lys		
130	135	140
Phe Leu Lys Ala Gln Glu Ala Leu Asp Phe Tyr Gly Glu Val Arg Thr		
145	150	155
Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Ile Pro Ser Gln Arg Arg Tyr Val Tyr		
165	170	175
Tyr Tyr Ser Tyr Leu Leu Lys Asn His Leu Asp Tyr Arg Pro Val Ala		
180	185	190
Leu Leu Phe His Lys Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly		
195	200	205
Gly Thr Cys Asn Pro Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile		
210	215	220
Tyr Ser Ser Asn Ser Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr		
225	230	235
Phe Glu Phe Pro Gln Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu		
245	250	255
Phe Phe His Lys Gln Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His		
260	265	270
Phe Trp Val Asn Thr Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu		
275	280	285
Lys Val Glu Asn Gly Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys		
290	295	300
Ser Ile Glu Arg Ala Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu		
305	310	315
Thr Lys Asn Asp Leu Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr		
325	330	335
Phe Ser Pro Asn Phe Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu		
340	345	350
Glu Pro Ser Asn Pro Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp		
355	360	365

Val Ser Asp Asn Glu Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp
370 375 380

Ser Asp Pro Glu Asn Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile
385 390 395 400
Thr Lys Val

<210> 132

<211> 1052

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Met Ala Ala Ala Tyr Leu Asp Pro Asn Leu Asn His Thr Pro Asn Ser
1 5 10 15

Ser Thr Lys Thr His Leu Gly Thr Gly Met Glu Arg Ser Pro Gly Ala
20 25 30

Met Glu Arg Val Leu Lys Val Phe His Tyr Phe Glu Ser Asn Ser Glu

35 40 45
Pro Thr Thr Trp Ala Ser Ile Ile Arg His Gly Asp Ala Thr Asp Val
50 55 60

Arg Gly Ile Ile Gln Lys Ile Val Asp Ser His Lys Val Lys His Val
65 70 75 80

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

Trp Leu His Val Asp Met Gly Val Ser Ser Val Arg Glu Lys Tyr Glu

100 105 110
Leu Ala His Pro Pro Glu Glu Trp Lys Tyr Glu Leu Arg Ile Arg Tyr
115 120 125

Leu Pro Lys Gly Phe Leu Asn Gln Phe Thr Glu Asp Lys Pro Thr Leu
130 135 140

Asn Phe Phe Tyr Gln Gln Val Lys Ser Asp Tyr Met Leu Glu Ile Ala
145 150 155 160

Asp Gln Val Asp Gln Glu Ile Ala Leu Lys Leu Gly Cys Leu Glu Ile

	165		170		175
Arg Arg Ser Tyr Trp Glu Met Arg Gly Asn Ala Leu Glu Lys Lys Ser					
	180		185		190
Asn Tyr Glu Val Leu Glu Lys Asp Val Gly Leu Lys Arg Phe Phe Pro					
	195		200		205
Lys Ser Leu Leu Asp Ser Val Lys Ala Lys Thr Leu Arg Lys Leu Ile					
	210		215		220
Gln Gln Thr Phe Arg Gln Phe Ala Asn Leu Asn Arg Glu Glu Ser Ile					

225		230		235		240
Leu Lys Phe Phe Glu Ile Leu Ser Pro Val Tyr Arg Phe Asp Lys Glu						
	245		250		255	
Cys Phe Lys Cys Ala Leu Gly Ser Ser Trp Ile Ile Ser Val Glu Leu						
	260		265		270	
Ala Ile Gly Pro Glu Glu Gly Ile Ser Tyr Leu Thr Asp Lys Gly Cys						
	275		280		285	
Asn Pro Thr His Leu Ala Asp Phe Thr Gln Val Gln Thr Ile Gln Tyr						

290		295		300
Ser Asn Ser Glu Asp Lys Asp Arg Lys Gly Met Leu Gln Leu Lys Ile				
305		310		315
Ala Gly Ala Pro Glu Pro Leu Thr Val Thr Ala Pro Ser Leu Thr Ile				
	325		330	335
Ala Glu Asn Met Ala Asp Leu Ile Asp Gly Tyr Cys Arg Leu Val Asn				
	340		345	350
Gly Thr Ser Gln Ser Phe Ile Ile Arg Pro Gln Lys Glu Gly Glu Arg				

355		360		365
Ala Leu Pro Ser Ile Pro Lys Leu Ala Asn Ser Glu Lys Gln Gly Met				
370		375		380
Arg Thr His Ala Val Ser Val Ser Glu Thr Asp Asp Tyr Ala Glu Ile				
385		390		395
Ile Asp Glu Glu Asp Thr Tyr Thr Met Pro Ser Thr Arg Asp Tyr Glu				

405 410 415
 Ile Gln Arg Glu Arg Ile Glu Leu Gly Arg Cys Ile Gly Glu Gly Gln

 420 425 430
 Phe Gly Asp Val His Gln Gly Ile Tyr Met Ser Pro Glu Asn Pro Ala
 435 440 445
 Leu Ala Val Ala Ile Lys Thr Cys Lys Asn Cys Thr Ser Asp Ser Val
 450 455 460
 Arg Glu Lys Phe Leu Gln Glu Ala Leu Thr Met Arg Gln Phe Asp His
 465 470 475 480
 Pro His Ile Val Lys Leu Ile Gly Val Ile Thr Glu Asn Pro Val Trp

 485 490 495
 Ile Ile Met Glu Leu Cys Thr Leu Gly Glu Leu Arg Ser Phe Leu Gln
 500 505 510
 Val Arg Lys Tyr Ser Leu Asp Leu Ala Ser Leu Ile Leu Tyr Ala Tyr
 515 520 525
 Gln Leu Ser Thr Ala Leu Ala Tyr Leu Glu Ser Lys Arg Phe Val His
 530 535 540
 Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Ser Ser Asn Asp Cys Val

 545 550 555 560
 Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ser Arg Tyr Met Glu Asp Ser Thr Tyr
 565 570 575
 Tyr Lys Ala Ser Lys Gly Lys Leu Pro Ile Lys Trp Met Ala Pro Glu
 580 585 590
 Ser Ile Asn Phe Arg Arg Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Met Phe
 595 600 605
 Gly Val Cys Met Trp Glu Ile Leu Met His Gly Val Lys Pro Phe Gln

 610 615 620
 Gly Val Lys Asn Asn Asp Val Ile Gly Arg Ile Glu Asn Gly Glu Arg
 625 630 635 640
 Leu Pro Met Pro Pro Asn Cys Pro Pro Thr Leu Tyr Ser Leu Met Thr
 645 650 655

Lys Cys Trp Ala Tyr Asp Pro Ser Arg Arg Pro Arg Phe Thr Glu Leu
 660 665 670
 Lys Ala Gln Leu Ser Thr Ile Leu Glu Glu Glu Lys Ala Gln Gln Glu
 675 680 685
 Glu Arg Met Arg Met Glu Ser Arg Arg Gln Ala Thr Val Ser Trp Asp
 690 695 700
 Ser Gly Gly Ser Asp Glu Ala Pro Pro Lys Pro Ser Arg Pro Gly Tyr
 705 710 715 720
 Pro Ser Pro Arg Ser Ser Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Pro Gln His Met
 725 730 735
 Val Gln Thr Asn His Tyr Gln Val Ser Gly Tyr Pro Gly Ser His Gly
 740 745 750
 Ile Thr Ala Met Ala Gly Ser Ile Tyr Pro Gly Gln Ala Ser Leu Leu
 755 760 765
 Asp Gln Thr Asp Ser Trp Asn His Arg Pro Gln Glu Ile Ala Met Trp
 770 775 780
 Gln Pro Asn Val Glu Asp Ser Thr Val Leu Asp Leu Arg Gly Ile Gly
 785 790 795 800
 Gln Val Leu Pro Thr His Leu Met Glu Glu Arg Leu Ile Arg Gln Gln
 805 810 815
 Gln Glu Met Glu Glu Asp Gln Arg Trp Leu Glu Lys Glu Glu Arg Phe
 820 825 830
 Leu Lys Pro Asp Val Arg Leu Ser Arg Gly Ser Ile Asp Arg Glu Asp
 835 840 845
 Gly Ser Leu Gln Gly Pro Ile Gly Asn Gln His Ile Tyr Gln Pro Val
 850 855 860
 Gly Lys Pro Asp Pro Ala Ala Pro Pro Lys Lys Pro Pro Arg Pro Gly
 865 870 875 880
 Ala Pro Gly His Leu Gly Ser Leu Ala Ser Leu Ser Ser Pro Ala Asp
 885 890 895
 Ser Tyr Asn Glu Gly Val Lys Leu Gln Pro Gln Glu Ile Ser Pro Pro

900 905 910
 Pro Thr Ala Asn Leu Asp Arg Ser Asn Asp Lys Val Tyr Glu Asn Val
 915 920 925
 Thr Gly Leu Val Lys Ala Val Ile Glu Met Ser Ser Lys Ile Gln Pro

 930 935 940
 Ala Pro Pro Glu Glu Tyr Val Pro Met Val Lys Glu Val Gly Leu Ala
 945 950 955 960
 Leu Arg Thr Leu Leu Ala Thr Val Asp Glu Thr Ile Pro Leu Leu Pro
 965 970 975
 Ala Ser Thr His Arg Glu Ile Glu Met Ala Gln Lys Leu Leu Asn Ser
 980 985 990
 Asp Leu Gly Glu Leu Ile Asn Lys Met Lys Leu Ala Gln Gln Tyr Val

 995 1000 1005
 Met Thr Ser Leu Gln Gln Glu Tyr Lys Lys Gln Met Leu Thr Ala
 1010 1015 1020
 Ala His Ala Leu Ala Val Asp Ala Lys Asn Leu Leu Asp Val Ile
 1025 1030 1035
 Asp Gln Ala Arg Leu Lys Met Leu Gly Gln Thr Arg Pro His
 1040 1045 1050
 <210> 133
 <211> 1009
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <
 400> 133
 Met Ser Gly Val Ser Glu Pro Leu Ser Arg Val Lys Leu Gly Thr Leu
 1 5 10 15
 Arg Arg Pro Glu Gly Pro Ala Glu Pro Met Val Val Val Pro Val Asp
 20 25 30
 Val Glu Lys Glu Asp Val Arg Ile Leu Lys Val Cys Phe Tyr Ser Asn
 35 40 45
 Ser Phe Asn Pro Gly Lys Asn Phe Lys Leu Val Lys Cys Thr Val Gln

50	55	60	
Thr Glu Ile Arg Glu Ile Ile Thr Ser Ile Leu Leu Ser Gly Arg Ile			
65	70	75	80
Gly Pro Asn Ile Arg Leu Ala Glu Cys Tyr Gly Leu Arg Leu Lys His			
	85	90	95
Met Lys Ser Asp Glu Ile His Trp Leu His Pro Gln Met Thr Val Gly			
	100	105	110
Glu Val Gln Asp Lys Tyr Glu Cys Leu His Val Glu Ala Glu Trp Arg			
	115	120	125
Tyr Asp Leu Gln Ile Arg Tyr Leu Pro Glu Asp Phe Met Glu Ser Leu			
	130	135	140
Lys Glu Asp Arg Thr Thr Leu Leu Tyr Phe Tyr Gln Gln Leu Arg Asn			
145	150	155	160
Asp Tyr Met Gln Arg Tyr Ala Ser Lys Val Ser Glu Gly Met Ala Leu			
	165	170	175
Gln Leu Gly Cys Leu Glu Leu Arg Arg Phe Phe Lys Asp Met Pro His			
	180	185	190
Asn Ala Leu Asp Lys Lys Ser Asn Phe Glu Leu Leu Glu Lys Glu Val			
	195	200	205
Gly Leu Asp Leu Phe Phe Pro Lys Gln Met Gln Glu Asn Leu Lys Pro			
	210	215	220
Lys Gln Phe Arg Lys Met Ile Gln Gln Thr Phe Gln Gln Tyr Ala Ser			
225	230	235	240
Leu Arg Glu Glu Glu Cys Val Met Lys Phe Phe Asn Thr Leu Ala Gly			
	245	250	255
Phe Ala Asn Ile Asp Gln Glu Thr Tyr Arg Cys Glu Leu Ile Gln Gly			
	260	265	270
Trp Asn Ile Thr Val Asp Leu Val Ile Gly Pro Lys Gly Ile Arg Gln			
	275	280	285
Leu Thr Ser Gln Asp Ala Lys Pro Thr Cys Leu Ala Glu Phe Lys Gln			
	290	295	300

Ile Arg Ser Ile Arg Cys Leu Pro Leu Glu Glu Gly Gln Ala Val Leu
305 310 315 320

Gln Leu Gly Ile Glu Gly Ala Pro Gln Ala Leu Ser Ile Lys Thr Ser
325 330 335

Ser Leu Ala Glu Ala Glu Asn Met Ala Asp Leu Ile Asp Gly Tyr Cys
340 345 350

Arg Leu Gln Gly Glu His Gln Gly Ser Leu Ile Ile His Pro Arg Lys
355 360 365

Asp Gly Glu Lys Arg Asn Ser Leu Pro Gln Ile Pro Met Leu Asn Leu
370 375 380

Glu Ala Arg Arg Ser His Leu Ser Glu Ser Cys Ser Ile Glu Ser Asp
385 390 395 400

Ile Tyr Ala Glu Ile Pro Asp Glu Thr Leu Arg Arg Pro Gly Gly Pro
405 410 415

Gln Tyr Gly Ile Ala Arg Glu Asp Val Val Leu Asn Arg Ile Leu Gly
420 425 430

Glu Gly Phe Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Val Tyr Thr Asn His Lys
435 440 445

Gly Glu Lys Ile Asn Val Ala Val Lys Thr Cys Lys Lys Asp Cys Thr
450 455 460

Leu Asp Asn Lys Glu Lys Phe Met Ser Glu Ala Val Ile Met Lys Asn
465 470 475 480

Leu Asp His Pro His Ile Val Lys Leu Ile Gly Ile Ile Glu Glu Glu
485 490 495

Pro Thr Trp Ile Ile Met Glu Leu Tyr Pro Tyr Gly Glu Leu Gly His
500 505 510

Tyr Leu Glu Arg Asn Lys Asn Ser Leu Lys Val Leu Thr Leu Val Leu
515 520 525

Tyr Ser Leu Gln Ile Cys Lys Ala Met Ala Tyr Leu Glu Ser Ile Asn
530 535 540

Cys Val His Arg Asp Ile Ala Val Arg Asn Ile Leu Val Ala Ser Pro

545 550 555 560
 Glu Cys Val Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ser Arg Tyr Ile Glu Asp
 565 570 575

 Glu Asp Tyr Tyr Lys Ala Ser Val Thr Arg Leu Pro Ile Lys Trp Met
 580 585 590
 Ser Pro Glu Ser Ile Asn Phe Arg Arg Phe Thr Thr Ala Ser Asp Val
 595 600 605
 Trp Met Phe Ala Val Cys Met Trp Glu Ile Leu Ser Phe Gly Lys Gln
 610 615 620
 Pro Phe Phe Trp Leu Glu Asn Lys Asp Val Ile Gly Val Leu Glu Lys
 625 630 635 640

 Gly Asp Arg Leu Pro Lys Pro Asp Leu Cys Pro Pro Val Leu Tyr Thr
 645 650 655
 Leu Met Thr Arg Cys Trp Asp Tyr Asp Pro Ser Asp Arg Pro Arg Phe
 660 665 670
 Thr Glu Leu Val Cys Ser Leu Ser Asp Val Tyr Gln Met Glu Lys Asp
 675 680 685
 Ile Ala Met Glu Gln Glu Arg Asn Ala Arg Tyr Arg Thr Pro Lys Ile
 690 695 700

 Leu Glu Pro Thr Ala Phe Gln Glu Pro Pro Pro Lys Pro Ser Arg Pro
 705 710 715 720
 Lys Tyr Arg Pro Pro Pro Gln Thr Asn Leu Leu Ala Pro Lys Leu Gln
 725 730 735
 Phe Gln Val Pro Glu Gly Leu Cys Ala Ser Ser Pro Thr Leu Thr Ser
 740 745 750
 Pro Met Glu Tyr Pro Ser Pro Val Asn Ser Leu His Thr Pro Pro Leu
 755 760 765

 His Arg His Asn Val Phe Lys Arg His Ser Met Arg Glu Glu Asp Phe
 770 775 780
 Ile Gln Pro Ser Ser Arg Glu Glu Ala Gln Gln Leu Trp Glu Ala Glu
 785 790 795 800

Lys Val Lys Met Arg Gln Ile Leu Asp Lys Gln Gln Lys Gln Met Val
805 810 815

Glu Asp Tyr Gln Trp Leu Arg Gln Glu Glu Lys Ser Leu Asp Pro Met
820 825 830

Val Tyr Met Asn Asp Lys Ser Pro Leu Thr Pro Glu Lys Glu Val Gly
835 840 845

Tyr Leu Glu Phe Thr Gly Pro Pro Gln Lys Pro Pro Arg Leu Gly Ala
850 855 860

Gln Ser Ile Gln Pro Thr Ala Asn Leu Asp Arg Thr Asp Asp Leu Val
865 870 875 880

Tyr Leu Asn Val Met Glu Leu Val Arg Ala Val Leu Glu Leu Lys Asn
885 890 895

Glu Leu Cys Gln Leu Pro Pro Glu Gly Tyr Val Val Val Val Lys Asn
900 905 910

Val Gly Leu Thr Leu Arg Lys Leu Ile Gly Ser Val Asp Asp Leu Leu
915 920 925

Pro Ser Leu Pro Ser Ser Ser Arg Thr Glu Ile Glu Gly Thr Gln Lys
930 935 940

Leu Leu Asn Lys Asp Leu Ala Glu Leu Ile Asn Lys Met Arg Leu Ala
945 950 955 960

Gln Gln Asn Ala Val Thr Ser Leu Ser Glu Glu Cys Lys Arg Gln Met
965 970 975

Leu Thr Ala Ser His Thr Leu Ala Val Asp Ala Lys Asn Leu Leu Asp
980 985 990

Ala Val Asp Gln Ala Lys Val Leu Ala Asn Leu Ala His Pro Pro Ala
995 1000 1005

Glu

<210> 134

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Met Ala Ala Ala Met Asp Val Asp Thr Pro Ser Gly Thr Asn Ser Gly

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

65	70	75	80
Phe His Cys Ile Ser Arg Trp Leu Lys Thr Arg Gln Val Cys Pro Leu			
85	90	95	
Asp Asn Arg Glu Trp Glu Phe Gln Lys Tyr Gly His			
100	105		

<210> 135

<211> 158

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Met Ala Ser Arg Ser Met Arg Leu Leu Leu Leu Leu Ser Cys Leu Ala

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

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

145 150 155
 <210> 136
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 Met Ala Ala Ile Arg Lys Lys Leu Val Ile Val Gly Asp Gly Ala Cys
 1 5 10 15
 Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro Glu
 20 25 30
 Val Tyr Val Pro Thr Val Phe Glu Asn Tyr Val Ala Asp Ile Glu Val
 35 40 45

Asp Gly Lys Gln Val Glu Leu Ala Leu Trp Asp Thr Ala Gly Gln Glu
 50 55 60
 Asp Tyr Asp Arg Leu Arg Pro Leu Ser Tyr Pro Asp Thr Asp Val Ile
 65 70 75 80
 Leu Met Cys Phe Ser Ile Asp Ser Pro Asp Ser Leu Glu Asn Ile Pro
 85 90 95
 Glu Lys Trp Thr Pro Glu Val Lys His Phe Cys Pro Asn Val Pro Ile
 100 105 110
 Ile Leu Val Gly Asn Lys Lys Asp Leu Arg Asn Asp Glu His Thr Arg
 115 120 125
 Arg Glu Leu Ala Lys Met Lys Gln Glu Pro Val Lys Pro Glu Glu Gly
 130 135 140

Arg Asp Met Ala Asn Arg Ile Gly Ala Phe Gly Tyr Met Glu Cys Ser
145 150 155 160

Ala Lys Thr Lys Asp Gly Val Arg Glu Val Phe Glu Met Ala Thr Arg
165 170 175

Ala Ala Leu Gln Ala Arg Arg Gly Lys Lys Lys Ser Gly Cys Leu Val
180 185 190

Leu

<210> 137

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Met Ala Ala Ile Arg Lys Lys Leu Val Val Val Gly Asp Gly Ala Cys
1 5 10 15

Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Glu Phe Pro Glu
20 25 30

Val Tyr Val Pro Thr Val Phe Glu Asn Tyr Val Ala Asp Ile Glu Val

35 40 45

Asp Gly Lys Gln Val Glu Leu Ala Leu Trp Asp Thr Ala Gly Gln Glu
50 55 60

Asp Tyr Asp Arg Leu Arg Pro Leu Ser Tyr Pro Asp Thr Asp Val Ile
65 70 75 80

Leu Met Cys Phe Ser Val Asp Ser Pro Asp Ser Leu Glu Asn Ile Pro
85 90 95

Glu Lys Trp Val Pro Glu Val Lys His Phe Cys Pro Asn Val Pro Ile

100 105 110

Ile Leu Val Ala Asn Lys Lys Asp Leu Arg Ser Asp Glu His Val Arg
115 120 125

Thr Glu Leu Ala Arg Met Lys Gln Glu Pro Val Arg Thr Asp Asp Gly
130 135 140

Arg Ala Met Ala Val Arg Ile Gln Ala Tyr Asp Tyr Leu Glu Cys Ser

145 150 155 160
 Ala Lys Thr Lys Glu Gly Val Arg Glu Val Phe Glu Thr Ala Thr Arg

 165 170 175
 Ala Ala Leu Gln Lys Arg Tyr Gly Ser Gln Asn Gly Cys Ile Asn Cys
 180 185 190
 Cys Lys Val Leu
 195
 <210> 138
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 138
 Met Ala Ala Ile Arg Lys Lys Leu Val Ile Val Gly Asp Gly Ala Cys
 1 5 10 15
 Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro Glu
 20 25 30

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

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

145 150 155 160

Ala Lys Thr Lys Glu Gly Val Arg Glu Val Phe Glu Met Ala Thr Arg

 165 170 175

Ala Gly Leu Gln Val Arg Lys Asn Lys Arg Arg Arg Gly Cys Pro Ile

 180 185 190

Leu

<210> 139

<211> 295

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

1 5 10 15

Lys Phe Leu Ala Ala Gly Thr His Leu Gly Gly Thr Asn Leu Asp Phe

 20 25 30

Gln Met Glu Gln Tyr Ile Tyr Lys Arg Lys Ser Asp Gly Ile Tyr Ile

 35 40 45

Ile Asn Leu Lys Arg Thr Trp Glu Lys Leu Leu Leu Ala Ala Arg Ala

 50 55 60

Ile Val Ala Ile Glu Asn Pro Ala Asp Val Ser Val Ile Ser Ser Arg

65 70 75 80

Asn Thr Gly Gln Arg Ala Val Leu Lys Phe Ala Ala Ala Thr Gly Ala

 85 90 95

Thr Pro Ile Ala Gly Arg Phe Thr Pro Gly Thr Phe Thr Asn Gln Ile

 100 105 110

Gln Ala Ala Phe Arg Glu Pro Arg Leu Leu Val Val Thr Asp Pro Arg

 115 120 125

Ala Asp His Gln Pro Leu Thr Glu Ala Ser Tyr Val Asn Leu Pro Thr

 130 135 140

Ile Ala Leu Cys Asn Thr Asp Ser Pro Leu Arg Tyr Val Asp Ile Ala

145 150 155 160
 Ile Pro Cys Asn Asn Lys Gly Ala His Ser Val Gly Leu Met Trp Trp
 165 170 175
 Met Leu Ala Arg Glu Val Leu Arg Met Arg Gly Thr Ile Ser Arg Glu
 180 185 190
 His Pro Trp Glu Val Met Pro Asp Leu Tyr Phe Tyr Arg Asp Pro Glu
 195 200 205
 Glu Ile Glu Lys Glu Glu Gln Ala Ala Ala Glu Lys Ala Val Thr Lys

 210 215 220
 Glu Glu Phe Gln Gly Glu Trp Thr Ala Pro Ala Pro Glu Phe Thr Ala
 225 230 235 240
 Thr Gln Pro Glu Val Ala Asp Trp Ser Glu Gly Val Gln Val Pro Ser
 245 250 255
 Val Pro Ile Gln Gln Phe Pro Thr Glu Asp Trp Ser Ala Gln Pro Ala
 260 265 270
 Thr Glu Asp Trp Ser Ala Ala Pro Thr Ala Gln Ala Thr Glu Trp Val

 275 280 285
 Gly Ala Thr Thr Asp Trp Ser
 290 295

<210> 140

<211> 1410

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Met Asp Ile Tyr Asp Thr Gln Thr Leu Gly Val Val Val Phe Gly Gly
 1 5 10 15
 Phe Met Val Val Ser Ala Ile Gly Ile Phe Leu Val Ser Thr Phe Ser
 20 25 30
 Met Lys Glu Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Leu Ala Asn Gln Arg Lys Glu

 35 40 45
 Met Ala Lys Thr His His Gln Lys Val Glu Lys Lys Lys Lys Glu Lys
 50 55 60

Thr Val Glu Lys Lys Gly Lys Thr Lys Lys Lys Glu Glu Lys Pro Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Ile Pro Asp His Asp Pro Ala Pro Asn Val Thr Val Leu Leu
 85 90 95
 Arg Glu Pro Val Arg Ala Pro Ala Val Ala Val Ala Pro Thr Pro Val

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

 165 170 175
 Val Pro Met Val Val Val Pro Pro Val Gly Ala Lys Gly Asn Thr Pro
 180 185 190
 Ala Thr Gly Thr Thr Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Thr Gln Asn Gln
 195 200 205
 Ser Lys Lys Ala Glu Gly Ala Pro Asn Gln Gly Arg Lys Ala Glu Gly
 210 215 220
 Thr Pro Asn Gln Gly Lys Lys Thr Glu Gly Thr Pro Asn Gln Gly Lys

 225 230 235 240
 Lys Ala Glu Gly Thr Pro Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Thr Pro
 245 250 255
 Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Val
 260 265 270
 Asp Thr Thr Pro Asn Gln Gly Lys Lys Val Glu Gly Ala Pro Thr Gln
 275 280 285
 Gly Arg Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Ala Lys Lys Val Glu Gly

 290 295 300
 Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys

305 310 315 320
 Lys Gly Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln
 325 330 335
 Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala
 340 345 350
 Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln

 355 360 365
 Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ser Glu Gly
 370 375 380
 Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Val Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys
 385 390 395 400
 Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln
 405 410 415
 Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala

 420 425 430
 Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln
 435 440 445
 Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Val Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys
 465 470 475 480
 Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln

 485 490 495
 Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Gln Lys Gly
 500 505 510
 Glu Gly Ala Gln Asn Gln Gly Lys Lys Thr Glu Gly Ala Gln Gly Lys
 515 520 525
 Lys Ala Glu Arg Ser Pro Asn Gln Gly Lys Lys Gly Glu Gly Ala Pro
 530 535 540
 Ile Gln Gly Lys Lys Ala Asp Ser Val Ala Asn Gln Gly Thr Lys Val

 545 550 555 560

Glu Gly Ile Thr Asn Gln Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ser Pro Ser Glu
 565 570 575
 Gly Lys Lys Ala Glu Gly Ser Pro Asn Gln Gly Lys Lys Ala Asp Ala
 580 585 590
 Ala Ala Asn Gln Gly Lys Lys Thr Glu Ser Ala Ser Val Gln Gly Arg
 595 600 605
 Asn Thr Asp Val Ala Gln Ser Pro Glu Ala Pro Lys Gln Glu Ala Pro

 610 615 620
 Ala Lys Lys Lys Ser Gly Ser Lys Lys Lys Gly Glu Pro Gly Pro Pro
 625 630 635 640
 Asp Ala Asp Gly Pro Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Thr Leu Val Ser Thr
 645 650 655
 Val Gly Ser Met Val Phe Asn Glu Gly Glu Ala Gln Arg Leu Ile Glu
 660 665 670
 Ile Leu Ser Glu Lys Ala Gly Ile Ile Gln Asp Thr Trp His Lys Ala

 675 680 685
 Thr Gln Lys Gly Asp Pro Val Ala Ile Leu Lys Arg Gln Leu Glu Glu
 690 695 700
 Lys Glu Lys Leu Leu Ala Thr Glu Gln Glu Asp Ala Ala Val Ala Lys
 705 710 715 720
 Ser Lys Leu Arg Glu Leu Asn Lys Glu Met Ala Ala Glu Lys Ala Lys
 725 730 735
 Ala Ala Ala Gly Glu Ala Lys Val Lys Lys Gln Leu Val Ala Arg Glu

 740 745 750
 Gln Glu Ile Thr Ala Val Gln Ala Arg Met Gln Ala Ser Tyr Arg Glu
 755 760 765
 His Val Lys Glu Val Gln Gln Leu Gln Gly Lys Ile Arg Thr Leu Gln
 770 775 780
 Glu Gln Leu Glu Asn Gly Pro Asn Thr Gln Leu Ala Arg Leu Gln Gln
 785 790 795 800
 Glu Asn Ser Ile Leu Arg Asp Ala Leu Asn Gln Ala Thr Ser Gln Val

805	810	815	
Glu Ser Lys Gln Asn Ala Glu Leu Ala Lys Leu Arg Gln Glu Leu Ser			
820	825	830	
Lys Val Ser Lys Glu Leu Val Glu Lys Ser Glu Ala Val Arg Gln Asp			
835	840	845	
Glu Gln Gln Arg Lys Ala Leu Glu Ala Lys Ala Ala Ala Phe Glu Lys			
850	855	860	
Gln Val Leu Gln Leu Gln Ala Ser His Arg Glu Ser Glu Glu Ala Leu			
865	870	875	880
Gln Lys Arg Leu Asp Glu Val Ser Arg Glu Leu Cys His Thr Gln Ser			
885	890	895	
Ser His Ala Ser Leu Arg Ala Asp Ala Glu Lys Ala Gln Glu Gln Gln			
900	905	910	
Gln Gln Met Ala Glu Leu His Ser Lys Leu Gln Ser Ser Glu Ala Glu			
915	920	925	
Val Arg Ser Lys Cys Glu Glu Leu Ser Gly Leu His Gly Gln Leu Gln			
930	935	940	
Glu Ala Arg Ala Glu Asn Ser Gln Leu Thr Glu Arg Ile Arg Ser Ile			
945	950	955	960
Glu Ala Leu Leu Glu Ala Gly Gln Ala Arg Asp Ala Gln Asp Val Gln			
965	970	975	
Ala Ser Gln Ala Glu Ala Asp Gln Gln Gln Thr Arg Leu Lys Glu Leu			
980	985	990	
Glu Ser Gln Val Ser Gly Leu Glu Lys Glu Ala Ile Glu Leu Arg Glu			
995	1000	1005	
Ala Val Glu Gln Gln Lys Val Lys Asn Asn Asp Leu Arg Glu Lys			
1010	1015	1020	
Asn Trp Lys Ala Met Glu Ala Leu Ala Thr Ala Glu Gln Ala Cys			
1025	1030	1035	
Lys Glu Lys Leu Leu Ser Leu Thr Gln Ala Lys Glu Glu Ser Glu			
1040	1045	1050	

Lys Gln Leu Cys Leu Ile Glu Ala Gln Thr Met Glu Ala Leu Leu

1055 1060 1065
Ala Leu Leu Pro Glu Leu Ser Val Leu Ala Gln Gln Asn Tyr Thr

1070 1075 1080
Glu Trp Leu Gln Asp Leu Lys Glu Lys Gly Pro Thr Leu Leu Lys

1085 1090 1095
His Pro Pro Ala Pro Ala Glu Pro Ser Ser Asp Leu Ala Ser Lys

1100 1105 1110
Leu Arg Glu Ala Glu Glu Thr Gln Ser Thr Leu Gln Ala Glu Cys

1115 1120 1125
Asp Gln Tyr Arg Ser Ile Leu Ala Glu Thr Glu Gly Met Leu Arg

1130 1135 1140
Asp Leu Gln Lys Ser Val Glu Glu Glu Glu Gln Val Trp Arg Ala

1145 1150 1155
Lys Val Gly Ala Ala Glu Glu Glu Leu Gln Lys Ser Arg Val Thr

1160 1165 1170
Val Lys His Leu Glu Glu Ile Val Glu Lys Leu Lys Gly Glu Leu

1175 1180 1185
Glu Ser Ser Asp Gln Val Arg Glu His Thr Ser His Leu Glu Ala

1190 1195 1200
Glu Leu Glu Lys His Met Ala Ala Ala Ser Ala Glu Cys Gln Asn

1205 1210 1215
Tyr Ala Lys Glu Val Ala Gly Leu Arg Gln Leu Leu Leu Glu Ser

1220 1225 1230
Gln Ser Gln Leu Asp Ala Ala Lys Ser Glu Ala Gln Lys Gln Ser

1235 1240 1245
Asp Glu Leu Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Ser Glu Met Lys Ser

1250 1255 1260
His Val Glu Asp Gly Asp Ile Ala Gly Ala Pro Ala Ser Ser Pro

1265 1270 1275
Glu Ala Pro Pro Ala Glu Gln Asp Pro Val Gln Leu Lys Thr Gln

1280 1285 1290
 Leu Glu Trp Thr Glu Ala Ile Leu Glu Asp Glu Gln Thr Gln Arg

 1295 1300 1305
 Gln Lys Leu Thr Ala Glu Phe Glu Glu Ala Gln Thr Ser Ala Cys
 1310 1315 1320
 Arg Leu Gln Glu Glu Leu Glu Lys Leu Arg Thr Ala Gly Pro Leu
 1325 1330 1335
 Glu Ser Ser Glu Thr Glu Glu Ala Ser Gln Leu Lys Glu Arg Leu
 1340 1345 1350
 Glu Lys Glu Lys Lys Leu Thr Ser Asp Leu Gly Arg Ala Ala Thr

 1355 1360 1365
 Arg Leu Gln Glu Leu Leu Lys Thr Thr Gln Glu Gln Leu Ala Arg
 1370 1375 1380
 Glu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gln Glu Gln Leu Glu Lys Ala
 1385 1390 1395
 Glu Asp Gly Ser Ser Ser Lys Glu Gly Thr Ser Val
 1400 1405 1410
 <210> 141
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 141
 Met Ala Lys Ile Ser Ser Pro Thr Glu Thr Glu Arg Cys Ile Glu Ser

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

65 70 75 80
 Leu Asn Leu Ile Gly Gly Leu Ala Met Ala Cys His Asp Ser Phe Leu
 85 90 95
 Lys Ala Val Pro Ser Gln Lys Arg Thr
 100 105
 <210> 142
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 142
 Met Thr Lys Leu Glu Glu His Leu Glu Gly Ile Val Asn Ile Phe His
 1 5 10 15
 Gln Tyr Ser Val Arg Lys Gly His Phe Asp Thr Leu Ser Lys Gly Glu
 20 25 30
 Leu Lys Gln Leu Leu Thr Lys Glu Leu Ala Asn Thr Ile Lys Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Lys Ala Val Ile Asp Glu Ile Phe Gln Gly Leu Asp Ala Asn
 50 55 60
 Gln Asp Glu Gln Val Asp Phe Gln Glu Phe Ile Ser Leu Val Ala Ile
 65 70 75 80
 Ala Leu Lys Ala Ala His Tyr His Thr His Lys Glu
 85 90
 <210> 143
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 143
 Met Leu Thr Glu Leu Glu Lys Ala Leu Asn Ser Ile Ile Asp Val Tyr
 1 5 10 15
 His Lys Tyr Ser Leu Ile Lys Gly Asn Phe His Ala Val Tyr Arg Asp
 20 25 30
 Asp Leu Lys Lys Leu Leu Glu Thr Glu Cys Pro Gln Tyr Ile Arg Lys

35 40 45
 Lys Gly Ala Asp Val Trp Phe Lys Glu Leu Asp Ile Asn Thr Asp Gly
 50 55 60
 Ala Val Asn Phe Gln Glu Phe Leu Ile Leu Val Ile Lys Met Gly Val
 65 70 75 80
 Ala Ala His Lys Lys Ser His Glu Glu Ser His Lys Glu
 85 90
 <210> 144
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 Met Thr Cys Lys Met Ser Gln Leu Glu Arg Asn Ile Glu Thr Ile Ile
 1 5 10 15
 Asn Thr Phe His Gln Tyr Ser Val Lys Leu Gly His Pro Asp Thr Leu
 20 25 30
 Asn Gln Gly Glu Phe Lys Glu Leu Val Arg Lys Asp Leu Gln Asn Phe
 35 40 45
 Leu Lys Lys Glu Asn Lys Asn Glu Lys Val Ile Glu His Ile Met Glu
 50 55 60
 Asp Leu Asp Thr Asn Ala Asp Lys Gln Leu Ser Phe Glu Glu Phe Ile
 65 70 75 80
 Met Leu Met Ala Arg Leu Thr Trp Ala Ser His Glu Lys Met His Glu
 85 90 95
 Gly Asp Glu Gly Pro Gly His His His Lys Pro Gly Leu Gly Glu Gly
 100 105 110
 Thr Pro

<210> 145
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 145

Met Lys Leu Leu Thr Gly Leu Val Phe Cys Ser Leu Val Leu Gly Val

1 5 10 15

Ser Ser Arg Ser Phe Phe Ser Phe Leu Gly Glu Ala Phe Asp Gly Ala

20 25 30

Arg Asp Met Trp Arg Ala Tyr Ser Asp Met Arg Glu Ala Asn Tyr Ile

35 40 45

Gly Ser Asp Lys Tyr Phe His Ala Arg Gly Asn Tyr Asp Ala Ala Lys

50 55 60

Arg Gly Pro Gly Gly Val Trp Ala Ala Glu Ala Ile Ser Asp Ala Arg

65 70 75 80

Glu Asn Ile Gln Arg Phe Phe Gly His Gly Ala Glu Asp Ser Leu Ala

85 90 95

Asp Gln Ala Ala Asn Glu Trp Gly Arg Ser Gly Lys Asp Pro Asn His

100 105 110

Phe Arg Pro Ala Gly Leu Pro Glu Lys Tyr

115 120

<210> 146

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Met Lys Leu Leu Thr Gly Leu Val Phe Cys Ser Leu Val Leu Ser Val

1 5 10 15

Ser Ser Arg Ser Phe Phe Ser Phe Leu Gly Glu Ala Phe Asp Gly Ala

20 25 30

Arg Asp Met Trp Arg Ala Tyr Ser Asp Met Arg Glu Ala Asn Tyr Ile

35 40 45

Gly Ser Asp Lys Tyr Phe His Ala Arg Gly Asn Tyr Asp Ala Ala Lys

50 55 60

Arg Gly Pro Gly Gly Ala Trp Ala Ala Glu Val Ile Ser Asn Ala Arg

65 70 75 80

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

85 90 95
Asp Gln Ala Ala Asn Lys Trp Gly Arg Ser Gly Arg Asp Pro Asn His
100 105 110
Phe Arg Pro Ala Gly Leu Pro Glu Lys Tyr
115 120

<210> 147

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Met Asp Ser Ser Arg Glu Pro Thr Leu Gly Arg Leu Asp Ala Ala Gly
1 5 10 15
Phe Trp Gln Val Trp Gln Arg Phe Asp Ala Asp Glu Lys Gly Tyr Ile

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

85 90 95
Leu Phe Arg Arg Glu Asn Pro Leu Asp Ser Ser Val Glu Phe Met Gln
100 105 110
Ile Trp Arg Lys Tyr Asp Ala Asp Ser Ser Gly Phe Ile Ser Ala Ala
115 120 125
Glu Leu Arg Asn Phe Leu Arg Asp Leu Phe Leu His His Lys Lys Ala
130 135 140
Ile Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Tyr Thr Gly Thr Met Met Lys Ile
145 150 155 160

Phe Asp Arg Asn Lys Asp Gly Arg Leu Asp Leu Asn Asp Leu Ala Arg
165 170 175
Ile Leu Ala Leu Gln Glu Asn Phe Leu Leu Gln Phe Lys Met Asp Ala
180 185 190
Cys Ser Thr Glu Glu Arg Lys Arg Asp Phe Glu Lys Ile Phe Ala Tyr
195 200 205
Tyr Asp Val Ser Lys Thr Gly Ala Leu Glu Gly Pro Glu Val Asp Gly
210 215 220
Phe Val Lys Asp Met Met Glu Leu Val Gln Pro Ser Ile Ser Gly Val
225 230 235 240
Asp Leu Asp Lys Phe Arg Glu Ile Leu Leu Arg His Cys Asp Val Asn
245 250 255
Lys Asp Gly Lys Ile Gln Lys Ser Glu Leu Ala Leu Cys Leu Gly Leu
260 265 270
Lys Ile Asn Pro
275

<210> 148

<211> 435

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

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

85	90	95	
Asp Asp Arg Phe Glu Asp Leu Glu Glu Ala Asn Pro Phe Ser Phe Arg			
100	105	110	
Glu Phe Leu Lys Thr Lys Asn Leu Gly Leu Ser Lys Glu Asp Pro Ala			
115	120	125	
Ser Arg Ile Tyr Ala Lys Glu Ala Ser Arg His Ser Leu Gly Leu Asp			
130	135	140	
His Asn Ser Pro Pro Ser Gln Thr Gly Gly Tyr Gly Leu Glu Tyr Gln			
145	150	155	160
Gln Pro Phe Phe Glu Asp Pro Thr Gly Ala Gly Asp Leu Leu Asp Glu			
165	170	175	
Glu Glu Asp Glu Asp Thr Gly Trp Ser Gly Ala Tyr Leu Pro Ser Ala			
180	185	190	
Ile Glu Gln Thr His Pro Glu Arg Val Pro Ala Gly Thr Ser Pro Cys			
195	200	205	
Ser Thr Tyr Leu Ser Phe Phe Ser Thr Pro Ser Glu Leu Ala Gly Pro			
210	215	220	
Glu Ser Leu Pro Ser Trp Ala Leu Ser Asp Thr Asp Ser Arg Val Ser			
225	230	235	240
Pro Ala Ser Pro Ala Gly Ser Pro Ser Ala Asp Phe Ala Val His Gly			
245	250	255	
Glu Ser Leu Gly Asp Arg His Leu Arg Thr Leu Gln Ile Ser Tyr Asp			
260	265	270	
Ala Leu Lys Asp Glu Asn Ser Lys Leu Arg Arg Lys Leu Asn Glu Val			
275	280	285	
Gln Ser Phe Ser Glu Ala Gln Thr Glu Met Val Arg Thr Leu Glu Arg			
290	295	300	
Lys Leu Glu Ala Lys Met Ile Lys Glu Glu Ser Asp Tyr His Asp Leu			
305	310	315	320
Glu Ser Val Val Gln Gln Val Glu Gln Asn Leu Glu Leu Met Thr Lys			
325	330	335	

Arg Ala Val Lys Ala Glu Asn His Val Val Lys Leu Lys Gln Glu Ile
340 345 350

Ser Leu Leu Gln Ala Gln Val Ser Asn Phe Gln Arg Glu Asn Glu Ala
355 360 365

Leu Arg Cys Gly Gln Gly Ala Ser Leu Thr Val Val Lys Gln Asn Ala

370 375 380

Asp Val Ala Leu Gln Asn Leu Arg Val Val Met Asn Ser Ala Gln Ala
385 390 395 400

Ser Ile Lys Gln Leu Val Ser Gly Ala Glu Thr Leu Asn Leu Val Ala
405 410 415

Glu Ile Leu Lys Ser Ile Asp Arg Ile Ser Glu Val Lys Asp Glu Glu
420 425 430

Glu Asp Ser

435

<210> 149

<211> 664

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Ser Gly Val Arg Gly Leu Ser Arg Leu Leu Ser Ala Arg Arg Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ala Lys Ala Trp Pro Thr Val Leu Gln Thr Gly Thr Arg Gly
20 25 30

Phe His Phe Thr Val Asp Gly Asn Lys Arg Ala Ser Ala Lys Val Ser
35 40 45

Asp Ser Ile Ser Ala Gln Tyr Pro Val Val Asp His Glu Phe Asp Ala
50 55 60

Val Val Val Gly Ala Gly Gly Ala Gly Leu Arg Ala Ala Phe Gly Leu
65 70 75 80

Ser Glu Ala Gly Phe Asn Thr Ala Cys Val Thr Lys Leu Phe Pro Thr
85 90 95

Arg Ser His Thr Val Ala Ala Gln Gly Gly Ile Asn Ala Ala Leu Gly

100	105	110	
Asn Met Glu Glu Asp Asn Trp Arg Trp His Phe Tyr Asp Thr Val Lys			
115	120	125	
Gly Ser Asp Trp Leu Gly Asp Gln Asp Ala Ile His Tyr Met Thr Glu			
130	135	140	
Gln Ala Pro Ala Ala Val Val Glu Leu Glu Asn Tyr Gly Met Pro Phe			
145	150	155	160
Ser Arg Thr Glu Asp Gly Lys Ile Tyr Gln Arg Ala Phe Gly Gly Gln			
165	170	175	
Ser Leu Lys Phe Gly Lys Gly Gly Gln Ala His Arg Cys Cys Cys Val			
180	185	190	
Ala Asp Arg Thr Gly His Ser Leu Leu His Thr Leu Tyr Gly Arg Ser			
195	200	205	
Leu Arg Tyr Asp Thr Ser Tyr Phe Val Glu Tyr Phe Ala Leu Asp Leu			
210	215	220	
Leu Met Glu Asn Gly Glu Cys Arg Gly Val Ile Ala Leu Cys Ile Glu			
225	230	235	240
Asp Gly Ser Ile His Arg Ile Arg Ala Lys Asn Thr Val Val Ala Thr			
245	250	255	
Gly Gly Tyr Gly Arg Thr Tyr Phe Ser Cys Thr Ser Ala His Thr Ser			
260	265	270	
Thr Gly Asp Gly Thr Ala Met Ile Thr Arg Ala Gly Leu Pro Cys Gln			
275	280	285	
Asp Leu Glu Phe Val Gln Phe His Pro Thr Gly Ile Tyr Gly Ala Gly			
290	295	300	
Cys Leu Ile Thr Glu Gly Cys Arg Gly Glu Gly Gly Ile Leu Ile Asn			
305	310	315	320
Ser Gln Gly Glu Arg Phe Met Glu Arg Tyr Ala Pro Val Ala Lys Asp			
325	330	335	
Leu Ala Ser Arg Asp Val Val Ser Arg Ser Met Thr Leu Glu Ile Arg			
340	345	350	

Glu Gly Arg Gly Cys Gly Pro Glu Lys Asp His Val Tyr Leu Gln Leu
355 360 365

His His Leu Pro Pro Glu Gln Leu Ala Thr Arg Leu Pro Gly Ile Ser
370 375 380

Glu Thr Ala Met Ile Phe Ala Gly Val Asp Val Thr Lys Glu Pro Ile
385 390 395 400

Pro Val Leu Pro Thr Val His Tyr Asn Met Gly Gly Ile Pro Thr Asn
405 410 415

Tyr Lys Gly Gln Val Leu Arg His Val Asn Gly Gln Asp Gln Ile Val
420 425 430

Pro Gly Leu Tyr Ala Cys Gly Glu Ala Ala Cys Ala Ser Val His Gly
435 440 445

Ala Asn Arg Leu Gly Ala Asn Ser Leu Leu Asp Leu Val Val Phe Gly
450 455 460

Arg Ala Cys Ala Leu Ser Ile Glu Glu Ser Cys Arg Pro Gly Asp Lys
465 470 475 480

Val Pro Pro Ile Lys Pro Asn Ala Gly Glu Glu Ser Val Met Asn Leu
485 490 495

Asp Lys Leu Arg Phe Ala Asp Gly Ser Ile Arg Thr Ser Glu Leu Arg
500 505 510

Leu Ser Met Gln Lys Ser Met Gln Asn His Ala Ala Val Phe Arg Val
515 520 525

Gly Ser Val Leu Gln Glu Gly Cys Gly Lys Ile Ser Lys Leu Tyr Gly
530 535 540

Asp Leu Lys His Leu Lys Thr Phe Asp Arg Gly Met Val Trp Asn Thr
545 550 555 560

Asp Leu Val Glu Thr Leu Glu Leu Gln Asn Leu Met Leu Cys Ala Leu
565 570 575

Gln Thr Ile Tyr Gly Ala Glu Ala Arg Lys Glu Ser Arg Gly Ala His
580 585 590

Ala Arg Glu Asp Tyr Lys Val Arg Ile Asp Glu Tyr Asp Tyr Ser Lys

595 600 605
 Pro Ile Gln Gly Gln Gln Lys Lys Pro Phe Glu Glu His Trp Arg Lys
 610 615 620
 His Thr Leu Ser Tyr Val Asp Val Gly Thr Gly Lys Val Thr Leu Glu
 625 630 635 640

Tyr Arg Pro Val Ile Asp Lys Thr Leu Asn Glu Ala Asp Cys Ala Thr
 645 650 655
 Val Pro Pro Ala Ile Arg Ser Tyr
 660

<210> 150

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Ala Thr Lys Cys Gly Asn Cys Gly Pro Gly Tyr Ser Thr Pro Leu
 1 5 10 15
 Glu Ala Met Lys Gly Pro Arg Glu Glu Ile Val Tyr Leu Pro Cys Ile
 20 25 30

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

Pro Ser Leu Ile Ser Ser Arg Ile Tyr Val Val Asp Val Gly Ser Glu
 100 105 110
 Pro Arg Ala Pro Lys Leu His Lys Val Ile Glu Pro Lys Asp Ile His
 115 120 125
 Ala Lys Cys Glu Leu Ala Phe Leu His Thr Ser His Cys Leu Ala Ser
 130 135 140

Gly Glu Val Met Ile Ser Ser Leu Gly Asp Val Lys Gly Asn Gly Lys
145 150 155 160

Gly Gly Phe Val Leu Leu Asp Gly Glu Thr Phe Glu Val Lys Gly Thr
165 170 175

Trp Glu Arg Pro Gly Gly Ala Ala Pro Leu Gly Tyr Asp Phe Trp Tyr
180 185 190

Gln Pro Arg His Asn Val Met Ile Ser Thr Glu Trp Ala Ala Pro Asn
195 200 205

Val Leu Arg Asp Gly Phe Asn Pro Ala Asp Val Glu Ala Gly Leu Tyr
210 215 220

Gly Ser His Leu Tyr Val Trp Asp Trp Gln Arg His Glu Ile Val Gln
225 230 235 240

Thr Leu Ser Leu Lys Asp Gly Leu Ile Pro Leu Glu Ile Arg Phe Leu
245 250 255

His Asn Pro Asp Ala Ala Gln Gly Phe Val Gly Cys Ala Leu Ser Ser
260 265 270

Thr Ile Gln Arg Phe Tyr Lys Asn Glu Gly Gly Thr Trp Ser Val Glu
275 280 285

Lys Val Ile Gln Val Pro Pro Lys Lys Val Lys Gly Trp Leu Leu Pro
290 295 300

Glu Met Pro Gly Leu Ile Thr Asp Ile Leu Leu Ser Leu Asp Asp Arg
305 310 315 320

Phe Leu Tyr Phe Ser Asn Trp Leu His Gly Asp Leu Arg Gln Tyr Asp
325 330 335

Ile Ser Asp Pro Gln Arg Pro Arg Leu Thr Gly Gln Leu Phe Leu Gly
340 345 350

Gly Ser Ile Val Lys Gly Gly Pro Val Gln Val Leu Glu Asp Glu Glu
355 360 365

Leu Lys Ser Gln Pro Glu Pro Leu Val Val Lys Gly Lys Arg Val Ala
370 375 380

Gly Gly Pro Gln Met Ile Gln Leu Ser Leu Asp Gly Lys Arg Leu Tyr

385 390 395 400
 Ile Thr Thr Ser Leu Tyr Ser Ala Trp Asp Lys Gln Phe Tyr Pro Asp
 405 410 415

Leu Ile Arg Glu Gly Ser Val Met Leu Gln Val Asp Val Asp Thr Val
 420 425 430
 Lys Gly Gly Leu Lys Leu Asn Pro Asn Phe Leu Val Asp Phe Gly Lys
 435 440 445
 Glu Pro Leu Gly Pro Ala Leu Ala His Glu Leu Arg Tyr Pro Gly Gly
 450 455 460
 Asp Cys Ser Ser Asp Ile Trp Ile
 465 470

<210> 151

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

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

Asn Ser Thr Asp Thr Thr Pro Leu Thr Gly Pro Gly Thr Pro Glu Ser
 65 70 75 80
 Thr Thr Val Glu Pro Ala Ala Arg Arg Ser Thr Gly Leu Asp Ala Gly
 85 90 95
 Gly Ala Val Thr Glu Leu Thr Thr Glu Leu Ala Asn Met Gly Asn Leu
 100 105 110
 Ser Thr Asp Ser Ala Ala Met Glu Ile Gln Thr Thr Gln Pro Ala Ala

115	120	125	
Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Val Pro Thr Glu Ala Gln Thr Thr			
130	135	140	
Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Arg Leu Thr Ala Thr Glu			
145	150	155	160
Ala Gln Thr Thr Pro Leu Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro			
165	170	175	
Ala Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Gly Leu Glu Ala Gln			
180	185	190	
Thr Thr Ala Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ala Ala			
195	200	205	
Met Glu Ala Gln Thr Thr Pro Pro Ala Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr			
210	215	220	
Gln Thr Thr Ala Met Glu Ala Gln Thr Thr Ala Pro Glu Ala Thr Glu			
225	230	235	240
Ala Gln Thr Thr Gln Pro Thr Ala Thr Glu Ala Gln Thr Thr Pro Leu			
245	250	255	
Ala Ala Met Glu Ala Leu Ser Thr Glu Pro Ser Ala Thr Glu Ala Leu			
260	265	270	
Ser Met Glu Pro Thr Thr Lys Arg Gly Leu Phe Ile Pro Phe Ser Val			
275	280	285	
Ser Ser Val Thr His Lys Gly Ile Pro Met Ala Ala Ser Asn Leu Ser			
290	295	300	
Val Asn Tyr Pro Val Gly Ala Pro Asp His Ile Ser Val Lys Gln Cys			
305	310	315	320
Leu Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Leu Val Ala Thr Ile Phe Phe Val			
325	330	335	
Cys Thr Val Val Leu Ala Val Arg Leu Ser Arg Lys Gly His Met Tyr			
340	345	350	
Pro Val Arg Asn Tyr Ser Pro Thr Glu Met Val Cys Ile Ser Ser Leu			
355	360	365	

Leu Pro Asp Gly Gly Glu Gly Pro Ser Ala Thr Ala Asn Gly Gly Leu
370 375 380

Ser Lys Ala Lys Ser Pro Gly Leu Thr Pro Glu Pro Arg Glu Asp Arg
385 390 395 400
Glu Gly Asp Asp Leu Thr Leu His Ser Phe Leu Pro
405 410

<210> 152

<211> 586

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Lys Lys Ser Tyr Ser Gly Gly Thr Arg Thr Ser Ser Gly Arg Leu
1 5 10 15
Arg Arg Leu Gly Asp Ser Ser Gly Pro Ala Leu Lys Arg Ser Phe Glu
20 25 30

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

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

Ala His Arg Arg Met Glu Pro Pro Ala Ser Lys Val Pro Glu Val Pro
165 170 175

Thr Ala Pro Ala Thr Asp Ala Ala Pro Lys Arg Val Glu Ile Gln Met
180 185 190

Pro Lys Pro Ala Glu Ala Pro Thr Ala Pro Ser Pro Ala Gln Thr Leu
195 200 205

Glu Asn Ser Glu Pro Ala Pro Val Ser Gln Leu Gln Ser Arg Leu Glu
210 215 220

Pro Lys Pro Gln Pro Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Arg Ser Gln Glu
225 230 235 240

Ala Thr Glu Ala Ala Pro Ser Cys Val Gly Asp Met Ala Asp Thr Pro
245 250 255

Arg Asp Ala Gly Leu Lys Gln Ala Pro Ala Ser Arg Asn Glu Lys Ala
260 265 270

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

Arg Arg Lys Ala Met Lys Gln Gly Phe Glu Phe Asn Ile Met Val Val
290 295 300

Gly Gln Ser Gly Leu Gly Lys Ser Thr Leu Ile Asn Thr Leu Phe Lys
305 310 315 320

Ser Lys Ile Ser Arg Lys Ser Val Gln Pro Thr Ser Glu Glu Arg Ile
325 330 335

Pro Lys Thr Ile Glu Ile Lys Ser Ile Thr His Asp Ile Glu Glu Lys
340 345 350

Gly Val Arg Met Lys Leu Thr Val Ile Asp Thr Pro Gly Phe Gly Asp
355 360 365

His Ile Asn Asn Glu Asn Cys Trp Gln Pro Ile Met Lys Phe Ile Asn
370 375 380

Asp Gln Tyr Glu Lys Tyr Leu Gln Glu Glu Val Asn Ile Asn Arg Lys
385 390 395 400

Lys Arg Ile Pro Asp Thr Arg Val His Cys Cys Leu Tyr Phe Ile Pro

405 410 415
 Ala Thr Gly His Ser Leu Arg Pro Leu Asp Ile Glu Phe Met Lys Arg
 420 425 430
 Leu Ser Lys Val Val Asn Ile Val Pro Val Ile Ala Lys Ala Asp Thr
 435 440 445
 Leu Thr Leu Glu Glu Arg Val His Phe Lys Gln Arg Ile Thr Ala Asp
 450 455 460
 Leu Leu Ser Asn Gly Ile Asp Val Tyr Pro Gln Lys Glu Phe Asp Glu
 465 470 475 480

 Asp Ser Glu Asp Arg Leu Val Asn Glu Lys Phe Arg Glu Met Ile Pro
 485 490 495
 Phe Ala Val Val Gly Ser Asp His Glu Tyr Gln Val Asn Gly Lys Arg
 500 505 510
 Ile Leu Gly Arg Lys Thr Lys Trp Gly Thr Ile Glu Val Glu Asn Thr
 515 520 525
 Thr His Cys Glu Phe Ala Tyr Leu Arg Asp Leu Leu Ile Arg Thr His
 530 535 540

 Met Gln Asn Ile Lys Asp Ile Thr Ser Ser Ile His Phe Glu Ala Tyr
 545 550 555 560
 Arg Val Lys Arg Leu Asn Glu Gly Ser Ser Ala Met Ala Asn Gly Met
 565 570 575
 Glu Glu Lys Glu Pro Glu Ala Pro Glu Met
 580 585

 <210> 153
 <211> 418
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 153
 Met Pro Ser Ser Val Ser Trp Gly Ile Leu Leu Leu Ala Gly Leu Cys
 1 5 10 15

 Cys Leu Val Pro Val Ser Leu Ala Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala

20	25	30
Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn		
35	40	45
Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln		
50	55	60
Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser		
65	70	75
		80
Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr		
85	90	95
His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro		
100	105	110
Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn		
115	120	125
Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu		
130	135	140
Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys		
145	150	155
Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu		
165	170	175
Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys		
180	185	190
Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu		
195	200	205
Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val		
210	215	220
Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe His Val Asp Gln Val Thr Thr Val		
225	230	235
Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys		
245	250	255
Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala		
260	265	270

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

Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp
290 295 300

Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr
305 310 315 320

Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe
325 330 335

Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys
340 345 350

Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly
355 360 365

Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile
370 375 380

Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu
385 390 395 400

Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr
405 410 415

Gln Lys

<210> 154

<211> 423

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Glu Arg Met Leu Pro Leu Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Phe Cys Pro Ala Val Leu Cys His Pro Asn Ser Pro Leu Asp Glu Glu
20 25 30

Asn Leu Thr Gln Glu Asn Gln Asp Arg Gly Thr His Val Asp Leu Gly
35 40 45

Leu Ala Ser Ala Asn Val Asp Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Lys Gln Leu

50 55 60
 Val Leu Lys Ala Pro Asp Lys Asn Val Ile Phe Ser Pro Leu Ser Ile
 65 70 75 80
 Ser Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ser Leu Gly Ala His Asn Thr Thr Leu
 85 90 95
 Thr Glu Ile Leu Lys Gly Leu Lys Phe Asn Leu Thr Glu Thr Ser Glu

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

 165 170 175
 Lys Lys Leu Ile Asn Asp Tyr Val Lys Asn Gly Thr Arg Gly Lys Ile
 180 185 190
 Thr Asp Leu Ile Lys Asp Leu Asp Ser Gln Thr Met Met Val Leu Val
 195 200 205
 Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Ala Lys Trp Glu Met Pro Phe Asp Pro Gln
 210 215 220
 Asp Thr His Gln Ser Arg Phe Tyr Leu Ser Lys Lys Lys Trp Val Met

 225 230 235 240
 Val Pro Met Met Ser Leu His His Leu Thr Ile Pro Tyr Phe Arg Asp
 245 250 255
 Glu Glu Leu Ser Cys Thr Val Val Glu Leu Lys Tyr Thr Gly Asn Ala
 260 265 270
 Ser Ala Leu Phe Ile Leu Pro Asp Gln Asp Lys Met Glu Glu Val Glu
 275 280 285
 Ala Met Leu Leu Pro Glu Thr Leu Lys Arg Trp Arg Asp Ser Leu Glu

 290 295 300

Phe Arg Glu Ile Gly Glu Leu Tyr Leu Pro Lys Phe Ser Ile Ser Arg
 305 310 315 320
 Asp Tyr Asn Leu Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Gly Ile Glu Glu Ala
 325 330 335
 Phe Thr Ser Lys Ala Asp Leu Ser Gly Ile Thr Gly Ala Arg Asn Leu
 340 345 350
 Ala Val Ser Gln Val Val His Lys Ala Val Leu Asp Val Phe Glu Glu
 355 360 365
 Gly Thr Glu Ala Ser Ala Ala Thr Ala Val Lys Ile Thr Leu Leu Ser
 370 375 380
 Ala Leu Val Glu Thr Arg Thr Ile Val Arg Phe Asn Arg Pro Phe Leu
 385 390 395 400
 Met Ile Ile Val Pro Thr Asp Thr Gln Asn Ile Phe Phe Met Ser Lys
 405 410 415
 Val Thr Asn Pro Lys Gln Ala
 420

<210> 155

<211> 379

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

85	90	95	
Thr Tyr Asn Phe Leu Pro Glu Phe Leu Val Ser Thr Gln Lys Thr Tyr			
100	105	110	
Gly Ala Asp Leu Ala Ser Val Asp Phe Gln His Ala Ser Glu Asp Ala			
115	120	125	
Arg Lys Thr Ile Asn Gln Trp Val Lys Gly Gln Thr Glu Gly Lys Ile			
130	135	140	
Pro Glu Leu Leu Ala Ser Gly Met Val Asp Asn Met Thr Lys Leu Val			
145	150	155	160
Leu Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Asn Trp Lys Asp Lys Phe Met			
165	170	175	
Lys Glu Ala Thr Thr Asn Ala Pro Phe Arg Leu Asn Lys Lys Asp Arg			
180	185	190	
Lys Thr Val Lys Met Met Tyr Gln Lys Lys Lys Phe Ala Tyr Gly Tyr			
195	200	205	
Ile Glu Asp Leu Lys Cys Arg Val Leu Glu Leu Pro Tyr Gln Gly Glu			
210	215	220	
Glu Leu Ser Met Val Ile Leu Leu Pro Asp Asp Ile Glu Asp Glu Ser			
225	230	235	240
Thr Gly Leu Lys Lys Ile Glu Glu Gln Leu Thr Leu Glu Lys Leu His			
245	250	255	
Glu Trp Thr Lys Pro Glu Asn Leu Asp Phe Ile Glu Val Asn Val Ser			
260	265	270	
Leu Pro Arg Phe Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Thr Leu Asn Ser Asp Leu			
275	280	285	
Ala Arg Leu Gly Val Gln Asp Leu Phe Asn Ser Ser Lys Ala Asp Leu			
290	295	300	
Ser Gly Met Ser Gly Ala Arg Asp Ile Phe Ile Ser Lys Ile Val His			
305	310	315	320
Lys Ser Phe Val Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala			
325	330	335	

Thr Ala Gly Ile Ala Thr Phe Cys Met Leu Met Pro Glu Glu Asn Phe
340 345 350
Thr Ala Asp His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Ser Ser Gly
355 360 365
Ser Ile Leu Phe Leu Gly Arg Phe Ser Ser Pro
370 375

<210> 156

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

165 170 175
 Phe Asp Lys Glu Asn Thr Glu Glu Arg Leu Phe Lys Val Ser Lys Asn

 180 185 190
 Glu Glu Lys Pro Val Gln Met Met Phe Lys Gln Ser Thr Phe Lys Lys
 195 200 205
 Thr Tyr Ile Gly Glu Ile Phe Thr Gln Ile Leu Val Leu Pro Tyr Val
 210 215 220
 Gly Lys Glu Leu Asn Met Ile Ile Met Leu Pro Asp Glu Thr Thr Asp
 225 230 235 240
 Leu Arg Thr Val Glu Lys Glu Leu Thr Tyr Glu Lys Phe Val Glu Trp

 245 250 255
 Thr Arg Leu Asp Met Met Asp Glu Glu Glu Val Glu Val Ser Leu Pro
 260 265 270
 Arg Phe Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Asp Met Glu Ser Val Leu Arg Asn
 275 280 285
 Leu Gly Met Thr Asp Ala Phe Glu Leu Gly Lys Ala Asp Phe Ser Gly
 290 295 300
 Met Ser Gln Thr Asp Leu Ser Leu Ser Lys Val Val His Lys Ser Phe

 305 310 315 320
 Val Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
 325 330 335
 Ile Met Met Met Arg Cys Ala Arg Phe Val Pro Arg Phe Cys Ala Asp
 340 345 350
 His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Gln His Ser Lys Thr Asn Gly Ile Leu
 355 360 365
 Phe Cys Gly Arg Phe Ser Ser Pro
 370 375

<210> 157

<211> 1217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Met Phe Leu Tyr Asn Leu Thr Leu Gln Arg Ala Thr Gly Ile Ser Phe
1 5 10 15
Ala Ile His Gly Asn Phe Ser Gly Thr Lys Gln Gln Glu Ile Val Val
20 25 30
Ser Arg Gly Lys Ile Leu Glu Leu Leu Arg Pro Asp Pro Asn Thr Gly
35 40 45
Lys Val His Thr Leu Leu Thr Val Glu Val Phe Gly Val Ile Arg Ser
50 55 60
Leu Met Ala Phe Arg Leu Thr Gly Gly Thr Lys Asp Tyr Ile Val Val
65 70 75 80
Gly Ser Asp Ser Gly Arg Ile Val Ile Leu Glu Tyr Gln Pro Ser Lys
85 90 95
Asn Met Phe Glu Lys Ile His Gln Glu Thr Phe Gly Lys Ser Gly Cys
100 105 110
Arg Arg Ile Val Pro Gly Gln Phe Leu Ala Val Asp Pro Lys Gly Arg
115 120 125
Ala Val Met Ile Ser Ala Ile Glu Lys Gln Lys Leu Val Tyr Ile Leu
130 135 140
Asn Arg Asp Ala Ala Ala Arg Leu Thr Ile Ser Ser Pro Leu Glu Ala
145 150 155 160
His Lys Ala Asn Thr Leu Val Tyr His Val Val Gly Val Asp Val Gly
165 170 175
Phe Glu Asn Pro Met Phe Ala Cys Leu Glu Met Asp Tyr Glu Glu Ala
180 185 190
Asp Asn Asp Pro Thr Gly Glu Ala Ala Ala Asn Thr Gln Gln Thr Leu
195 200 205
Thr Phe Tyr Glu Leu Asp Leu Gly Leu Asn His Val Val Arg Lys Tyr
210 215 220
Ser Glu Pro Leu Glu Glu His Gly Asn Phe Leu Ile Thr Val Pro Gly
225 230 235 240

Gly Ser Asp Gly Pro Ser Gly Val Leu Ile Cys Ser Glu Asn Tyr Ile

245 250 255
Thr Tyr Lys Asn Phe Gly Asp Gln Pro Asp Ile Arg Cys Pro Ile Pro

260 265 270
Arg Arg Arg Asn Asp Leu Asp Asp Pro Glu Arg Gly Met Ile Phe Val

275 280 285
Cys Ser Ala Thr His Lys Thr Lys Ser Met Phe Phe Phe Leu Ala Gln

290 295 300
Thr Glu Gln Gly Asp Ile Phe Lys Ile Thr Leu Glu Thr Asp Glu Asp

305 310 315 320
Met Val Thr Glu Ile Arg Leu Lys Tyr Phe Asp Thr Val Pro Val Ala

325 330 335
Ala Ala Met Cys Val Leu Lys Thr Gly Phe Leu Phe Val Ala Ser Glu

340 345 350
Phe Gly Asn His Tyr Leu Tyr Gln Ile Ala His Leu Gly Asp Asp Asp

355 360 365
Glu Glu Pro Glu Phe Ser Ser Ala Met Pro Leu Glu Glu Gly Asp Thr

370 375 380
Phe Phe Phe Gln Pro Arg Pro Leu Lys Asn Leu Val Leu Val Asp Glu

385 390 395 400
Leu Asp Ser Leu Ser Pro Ile Leu Phe Cys Gln Ile Ala Asp Leu Ala

405 410 415
Asn Glu Asp Thr Pro Gln Leu Tyr Val Ala Cys Gly Arg Gly Pro Arg

420 425 430
Ser Ser Leu Arg Val Leu Arg His Gly Leu Glu Val Ser Glu Met Ala

435 440 445
Val Ser Glu Leu Pro Gly Asn Pro Asn Ala Val Trp Thr Val Arg Arg

450 455 460
His Ile Glu Asp Glu Phe Asp Ala Tyr Ile Ile Val Ser Phe Val Asn

465 470 475 480
Ala Thr Leu Val Leu Ser Ile Gly Glu Thr Val Glu Glu Val Thr Asp

485 490 495
 Ser Gly Phe Leu Gly Thr Thr Pro Thr Leu Ser Cys Ser Leu Leu Gly

 500 505 510
 Asp Asp Ala Leu Val Gln Val Tyr Pro Asp Gly Ile Arg His Ile Arg
 515 520 525
 Ala Asp Lys Arg Val Asn Glu Trp Lys Thr Pro Gly Lys Lys Thr Ile
 530 535 540
 Val Lys Cys Ala Val Asn Gln Arg Gln Val Val Ile Ala Leu Thr Gly
 545 550 555 560
 Gly Glu Leu Val Tyr Phe Glu Met Asp Pro Ser Gly Gln Leu Asn Glu

 565 570 575
 Tyr Thr Glu Arg Lys Glu Met Ser Ala Asp Val Val Cys Met Ser Leu
 580 585 590
 Ala Asn Val Pro Pro Gly Glu Gln Arg Ser Arg Phe Leu Ala Val Gly
 595 600 605
 Leu Val Asp Asn Thr Val Arg Ile Ile Ser Leu Asp Pro Ser Asp Cys
 610 615 620
 Leu Gln Pro Leu Ser Met Gln Ala Leu Pro Ala Gln Pro Glu Ser Leu

 625 630 635 640
 Cys Ile Val Glu Met Gly Gly Thr Glu Lys Gln Asp Glu Leu Gly Glu
 645 650 655
 Arg Gly Ser Ile Gly Phe Leu Tyr Leu Asn Ile Gly Leu Gln Asn Gly
 660 665 670
 Val Leu Leu Arg Thr Val Leu Asp Pro Val Thr Gly Asp Leu Ser Asp
 675 680 685
 Thr Arg Thr Arg Tyr Leu Gly Ser Arg Pro Val Lys Leu Phe Arg Val

 690 695 700
 Arg Met Gln Gly Gln Glu Ala Val Leu Ala Met Ser Ser Arg Ser Trp
 705 710 715 720
 Leu Ser Tyr Ser Tyr Gln Ser Arg Phe His Leu Thr Pro Leu Ser Tyr
 725 730 735

Glu Thr Leu Glu Phe Ala Ser Gly Phe Ala Ser Glu Gln Cys Pro Glu
 740 745 750
 Gly Ile Val Ala Ile Ser Thr Asn Thr Leu Arg Ile Leu Ala Leu Glu
 755 760 765
 Lys Leu Gly Ala Val Phe Asn Gln Val Ala Phe Pro Leu Gln Tyr Thr
 770 775 780
 Pro Arg Lys Phe Val Ile His Pro Glu Ser Asn Asn Leu Ile Ile Ile
 785 790 795 800
 Glu Thr Asp His Asn Ala Tyr Thr Glu Ala Thr Lys Ala Gln Arg Lys
 805 810 815
 Gln Gln Met Ala Glu Glu Met Val Glu Ala Ala Gly Glu Asp Glu Arg
 820 825 830
 Glu Leu Ala Ala Glu Met Ala Ala Ala Phe Leu Asn Glu Asn Leu Pro
 835 840 845
 Glu Ser Ile Phe Gly Ala Pro Lys Ala Gly Asn Gly Gln Trp Ala Ser
 850 855 860
 Val Ile Arg Val Met Asn Pro Ile Gln Gly Asn Thr Leu Asp Leu Val
 865 870 875 880
 Gln Leu Glu Gln Asn Glu Ala Ala Phe Ser Val Ala Val Cys Arg Phe
 885 890 895
 Ser Asn Thr Gly Glu Asp Trp Tyr Val Leu Val Gly Val Ala Lys Asp
 900 905 910
 Leu Ile Leu Asn Pro Arg Ser Val Ala Gly Gly Phe Val Tyr Thr Tyr
 915 920 925
 Lys Leu Val Asn Asn Gly Glu Lys Leu Glu Phe Leu His Lys Thr Pro
 930 935 940
 Val Glu Glu Val Pro Ala Ala Ile Ala Pro Phe Gln Gly Arg Val Leu
 945 950 955 960
 Ile Gly Val Gly Lys Leu Leu Arg Val Tyr Asp Leu Gly Lys Lys Lys
 965 970 975
 Leu Leu Arg Lys Cys Glu Asn Lys His Ile Ala Asn Tyr Ile Ser Gly

980	985	990
Ile Gln Thr Ile Gly His Arg Val	Ile Val Ser Asp Val	Gln Glu Ser
995	1000	1005
Phe Ile Trp Val Arg Tyr Lys	Arg Asn Glu Asn Gln	Leu Ile Ile
1010	1015	1020
Phe Ala Asp Asp Thr Tyr Pro	Arg Trp Val Thr Thr	Ala Ser Leu
1025	1030	1035
Leu Asp Tyr Asp Thr Val Ala	Gly Ala Asp Lys Phe	Gly Asn Ile
1040	1045	1050
Cys Val Val Arg Leu Pro Pro	Asn Thr Asn Asp Glu	Val Asp Glu
1055	1060	1065
Asp Pro Thr Gly Asn Lys Ala	Leu Trp Asp Arg Gly	Leu Leu Asn
1070	1075	1080
Gly Ala Ser Gln Lys Ala Glu	Val Ile Met Asn Tyr	His Val Gly
1085	1090	1095
Glu Thr Val Leu Ser Leu Gln	Lys Thr Thr Leu Ile	Pro Gly Gly
1100	1105	1110
Ser Glu Ser Leu Val Tyr Thr	Thr Leu Ser Gly Gly	Ile Gly Ile
1115	1120	1125
Leu Val Pro Phe Thr Ser His	Glu Asp His Asp Phe	Phe Gln His
1130	1135	1140
Val Glu Met His Leu Arg Ser	Glu His Pro Pro Leu	Cys Gly Arg
1145	1150	1155
Asp His Leu Ser Phe Arg Ser	Tyr Tyr Phe Pro Val	Lys Asn Val
1160	1165	1170
Ile Asp Gly Asp Leu Cys Glu	Gln Phe Asn Ser Met	Glu Pro Asn
1175	1180	1185
Lys Gln Lys Asn Val Ser Glu	Glu Leu Asp Arg Thr	Pro Pro Glu
1190	1195	1200
Val Ser Lys Lys Leu Glu Asp	Ile Arg Thr Arg Tyr	Ala Phe
1205	1210	1215

<210> 158

<211> 163

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Met Pro Ser Ile Lys Leu Gln Ser Ser Asp Gly Glu Ile Phe Glu Val

1 5 10 15

Asp Val Glu Ile Ala Lys Gln Ser Val Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu

20 25 30

Asp Leu Gly Met Asp Asp Glu Gly Asp Asp Asp Pro Val Pro Leu Pro

35 40 45

Asn Val Asn Ala Ala Ile Leu Lys Lys Val Ile Gln Trp Cys Thr His

50 55 60

His Lys Asp Asp Pro Pro Pro Pro Glu Asp Asp Glu Asn Lys Glu Lys

65 70 75 80

Arg Thr Asp Asp Ile Pro Val Trp Asp Gln Glu Phe Leu Lys Val Asp

85 90 95

Gln Gly Thr Leu Phe Glu Leu Ile Leu Ala Ala Asn Tyr Leu Asp Ile

100 105 110

Lys Gly Leu Leu Asp Val Thr Cys Lys Thr Val Ala Asn Met Ile Lys

115 120 125

Gly Lys Thr Pro Glu Glu Ile Arg Lys Thr Phe Asn Ile Lys Asn Asp

130 135 140

Phe Thr Glu Glu Glu Glu Ala Gln Val Arg Lys Glu Asn Gln Trp Cys

145 150 155 160

Glu Glu Lys

<210> 159

<211> 298

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

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

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

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

 180 185 190
Gly Ile Tyr Asp Thr Ala Lys Gly Met Leu Pro Asp Pro Lys Asn Thr
 195 200 205
His Ile Val Ile Ser Trp Met Ile Ala Gln Thr Val Thr Ala Val Ala
 210 215 220
Gly Leu Thr Ser Tyr Pro Phe Asp Thr Val Arg Arg Arg Met Met Met
225 230 235 240
Gln Ser Gly Arg Lys Gly Thr Asp Ile Met Tyr Thr Gly Thr Leu Asp

245 250 255
 Cys Trp Arg Lys Ile Ala Arg Asp Glu Gly Gly Lys Ala Phe Phe Lys
 260 265 270
 Gly Ala Trp Ser Asn Val Leu Arg Gly Met Gly Gly Ala Phe Val Leu
 275 280 285
 Val Leu Tyr Asp Glu Ile Lys Lys Tyr Thr
 290 295

<210> 160

<211> 79

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Lys Val Thr Gly Ile Phe Leu Leu Ser Ala Leu Ala Leu Leu Ser

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

65 70 75
 <210> 161
 <211> 331
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 161

Met Glu Asn Pro Ser Pro Ala Ala Ala Leu Gly Lys Ala Leu Cys Ala
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Ala Thr Leu Gly Ala Ala Gly Gln Pro Leu Gly Gly Glu
 20 25 30
 Ser Ile Cys Ser Ala Arg Ala Leu Ala Lys Tyr Ser Ile Thr Phe Thr

35	40	45
Gly Lys Trp Ser Gln Thr Ala Phe Pro Lys Gln Tyr Pro Leu Phe Arg		
50	55	60
Pro Pro Ala Gln Trp Ser Ser Leu Leu Gly Ala Ala His Ser Ser Asp		
65	70	75
Tyr Ser Met Trp Arg Lys Asn Gln Tyr Val Ser Asn Gly Leu Arg Asp		
85	90	95
Phe Ala Glu Arg Gly Glu Ala Trp Ala Leu Met Lys Glu Ile Glu Ala		
100	105	110
Ala Gly Glu Ala Leu Gln Ser Val His Glu Val Phe Ser Ala Pro Ala		
115	120	125
Val Pro Ser Gly Thr Gly Gln Thr Ser Ala Glu Leu Glu Val Gln Arg		
130	135	140
Arg His Ser Leu Val Ser Phe Val Val Arg Ile Val Pro Ser Pro Asp		
145	150	155
Trp Phe Val Gly Val Asp Ser Leu Asp Leu Cys Asp Gly Asp Arg Trp		
165	170	175
Arg Glu Gln Ala Ala Leu Asp Leu Tyr Pro Tyr Asp Ala Gly Thr Asp		
180	185	190
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Pro Asn Phe Ala Thr Ile Pro Gln Asp		
195	200	205
Thr Val Thr Glu Ile Thr Ser Ser Ser Pro Ser His Pro Ala Asn Ser		
210	215	220
Phe Tyr Tyr Pro Arg Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ile Ala Arg Val Thr		
225	230	235
Leu Val Arg Leu Arg Gln Ser Pro Arg Ala Phe Ile Pro Pro Ala Pro		
245	250	255
Val Leu Pro Ser Arg Asp Asn Glu Ile Val Asp Ser Ala Ser Val Pro		
260	265	270
Glu Thr Pro Leu Asp Cys Glu Val Ser Leu Trp Ser Ser Trp Gly Leu		
275	280	285

Cys Gly Gly His Cys Gly Arg Leu Gly Thr Lys Ser Arg Thr Arg Tyr
290 295 300

Val Arg Val Gln Pro Ala Asn Asn Gly Ser Pro Cys Pro Glu Leu Glu
305 310 315 320
Glu Glu Ala Glu Cys Val Pro Asp Asn Cys Val
325 330

<210> 162

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Arg Ile Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Leu Gly Ile Thr Cys Ala
1 5 10 15
Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Leu
20 25 30

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

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

Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe Arg Arg
165 170 175

Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr Ser His
180 185 190

Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Ile Pro Val Ala
195 200 205

Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser Arg Gly Lys Asp Ser
210 215 220

Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala Glu Thr His Ser His
225 230 235 240

Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn Asp Glu Ser Asn Glu
245 250 255

His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser Lys Val Ser Arg Glu
260 265 270

Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp Met Leu Val Val Asp
275 280 285

Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys Phe Arg Ile Ser His
290 295 300

Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn
305 310

<210> 163

<211> 536

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Met Gly Ser Asn Lys Ser Lys Pro Lys Asp Ala Ser Gln Arg Arg Arg
1 5 10 15

Ser Leu Glu Pro Ala Glu Asn Val His Gly Ala Gly Gly Gly Ala Phe
20 25 30

Pro Ala Ser Gln Thr Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Asp Gly His Arg
35 40 45

Gly Pro Ser Ala Ala Phe Ala Pro Ala Ala Ala Glu Pro Lys Leu Phe

50 55 60
 Gly Gly Phe Asn Ser Ser Asp Thr Val Thr Ser Pro Gln Arg Ala Gly
 65 70 75 80
 Pro Leu Ala Gly Gly Val Thr Thr Phe Val Ala Leu Tyr Asp Tyr Glu
 85 90 95

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

 Ser Glu Arg Leu Leu Leu Asn Ala Glu Asn Pro Arg Gly Thr Phe Leu
 165 170 175
 Val Arg Glu Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ala Tyr Cys Leu Ser Val Ser
 180 185 190
 Asp Phe Asp Asn Ala Lys Gly Leu Asn Val Lys His Tyr Lys Ile Arg
 195 200 205
 Lys Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Thr Ser Arg Thr Gln Phe Asn
 210 215 220

 Ser Leu Gln Gln Leu Val Ala Tyr Tyr Ser Lys His Ala Asp Gly Leu
 225 230 235 240
 Cys His Arg Leu Thr Thr Val Cys Pro Thr Ser Lys Pro Gln Thr Gln
 245 250 255
 Gly Leu Ala Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Arg Leu
 260 265 270
 Glu Val Lys Leu Gly Gln Gly Cys Phe Gly Glu Val Trp Met Gly Thr
 275 280 285

 Trp Asn Gly Thr Thr Arg Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Pro Gly Thr
 290 295 300

Met Ser Pro Glu Ala Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Met Lys Lys Leu
305 310 315 320

Arg His Glu Lys Leu Val Gln Leu Tyr Ala Val Val Ser Glu Glu Pro
325 330 335

Ile Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ser Lys Gly Ser Leu Leu Asp Phe
340 345 350

Leu Lys Gly Glu Thr Gly Lys Tyr Leu Arg Leu Pro Gln Leu Val Asp
355 360 365

Met Ala Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Ala Tyr Val Glu Arg Met Asn
370 375 380

Tyr Val His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Gly Glu Asn
385 390 395 400

Leu Val Cys Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Ile Glu Asp
405 410 415

Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Gln Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr
420 425 430

Ala Pro Glu Ala Ala Leu Tyr Gly Arg Phe Thr Ile Lys Ser Asp Val
435 440 445

Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Thr Glu Leu Thr Thr Lys Gly Arg Val
450 455 460

Pro Tyr Pro Gly Met Val Asn Arg Glu Val Leu Asp Gln Val Glu Arg
465 470 475 480

Gly Tyr Arg Met Pro Cys Pro Pro Glu Cys Pro Glu Ser Leu His Asp
485 490 495

Leu Met Cys Gln Cys Trp Arg Lys Glu Pro Glu Glu Arg Pro Thr Phe
500 505 510

Glu Tyr Leu Gln Ala Phe Leu Glu Asp Tyr Phe Thr Ser Thr Glu Pro
515 520 525

Gln Tyr Gln Pro Gly Glu Asn Leu
530 535

<210> 164

<211> 536

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Met Gly Ser Asn Lys Ser Lys Pro Lys Asp Ala Ser Gln Arg Arg Arg

1 5 10 15

Ser Leu Glu Pro Ala Glu Asn Val His Gly Ala Gly Gly Gly Ala Phe

20 25 30

Pro Ala Ser Gln Thr Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Asp Gly His Arg

35 40 45

Gly Pro Ser Ala Ala Phe Ala Pro Ala Ala Ala Glu Pro Lys Leu Phe

50 55 60

Gly Gly Phe Asn Ser Ser Asp Thr Val Thr Ser Pro Gln Arg Ala Gly

65 70 75 80

Pro Leu Ala Gly Gly Val Thr Thr Phe Val Ala Leu Tyr Asp Tyr Glu

85 90 95

Ser Arg Thr Glu Thr Asp Leu Ser Phe Lys Lys Gly Glu Arg Leu Gln

100 105 110

Ile Val Asn Asn Thr Glu Gly Asp Trp Trp Leu Ala His Ser Leu Ser

115 120 125

Thr Gly Gln Thr Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Pro Ser Asp

130 135 140

Ser Ile Gln Ala Glu Glu Trp Tyr Phe Gly Lys Ile Thr Arg Arg Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Arg Glu Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ala Tyr Cys Leu Ser Val Ser

180 185 190

Asp Phe Asp Asn Ala Lys Gly Leu Asn Val Lys His Tyr Lys Ile Arg

195 200 205

Lys Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Thr Ser Arg Thr Gln Phe Asn

210 215 220

Ser Leu Gln Gln Leu Val Ala Tyr Tyr Ser Lys His Ala Asp Gly Leu
 225 230 235 240
 Cys His Arg Leu Thr Thr Val Cys Pro Thr Ser Lys Pro Gln Thr Gln
 245 250 255

 Gly Leu Ala Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Arg Leu
 260 265 270
 Glu Val Lys Leu Gly Gln Gly Cys Phe Gly Glu Val Trp Met Gly Thr
 275 280 285
 Trp Asn Gly Thr Thr Arg Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Pro Gly Thr
 290 295 300
 Met Ser Pro Glu Ala Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Met Lys Lys Leu
 305 310 315 320

 Arg His Glu Lys Leu Val Gln Leu Tyr Ala Val Val Ser Glu Glu Pro
 325 330 335
 Ile Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ser Lys Gly Ser Leu Leu Asp Phe
 340 345 350
 Leu Lys Gly Glu Thr Gly Lys Tyr Leu Arg Leu Pro Gln Leu Val Asp
 355 360 365
 Met Ala Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Ala Tyr Val Glu Arg Met Asn
 370 375 380

 Tyr Val His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Gly Glu Asn
 385 390 395 400
 Leu Val Cys Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Ile Glu Asp
 405 410 415
 Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Gln Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp Thr
 420 425 430
 Ala Pro Glu Ala Ala Leu Tyr Gly Arg Phe Thr Ile Lys Ser Asp Val
 435 440 445

 Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Thr Glu Leu Thr Thr Lys Gly Arg Val
 450 455 460
 Pro Tyr Pro Gly Met Val Asn Arg Glu Val Leu Asp Gln Val Glu Arg

465 470 475 480
 Gly Tyr Arg Met Pro Cys Pro Pro Glu Cys Pro Glu Ser Leu His Asp
 485 490 495
 Leu Met Cys Gln Cys Trp Arg Lys Glu Pro Glu Glu Arg Pro Thr Phe
 500 505 510

Glu Tyr Leu Gln Ala Phe Leu Glu Asp Tyr Phe Thr Ser Thr Glu Pro
 515 520 525
 Gln Tyr Gln Pro Gly Glu Asn Leu
 530 535

<210> 165

<211> 623

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Met Ala Thr Glu His Val Asn Gly Asn Gly Thr Glu Glu Pro Met Asp
 1 5 10 15
 Thr Thr Ser Ala Val Ile His Ser Glu Asn Phe Gln Thr Leu Leu Asp
 20 25 30

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

Gly Val Met Lys Thr Tyr Arg Gln Arg Glu Lys Gln Gly Thr Lys Val
 100 105 110
 Ala Asp Ser Ser Lys Gly Pro Asp Glu Ala Lys Ile Lys Ala Leu Leu
 115 120 125
 Glu Arg Thr Gly Tyr Thr Leu Asp Val Thr Thr Gly Gln Arg Lys Tyr
 130 135 140

Gly Gly Pro Pro Pro Asp Ser Val Tyr Ser Gly Gln Gln Pro Ser Val
145 150 155 160

Gly Thr Glu Ile Phe Val Gly Lys Ile Pro Arg Asp Leu Phe Glu Asp
165 170 175

Glu Leu Val Pro Leu Phe Glu Lys Ala Gly Pro Ile Trp Asp Leu Arg
180 185 190

Leu Met Met Asp Pro Leu Thr Gly Leu Asn Arg Gly Tyr Ala Phe Val
195 200 205

Thr Phe Cys Thr Lys Glu Ala Ala Gln Glu Ala Val Lys Leu Tyr Asn
210 215 220

Asn His Glu Ile Arg Ser Gly Lys His Ile Gly Val Cys Ile Ser Val
225 230 235 240

Ala Asn Asn Arg Leu Phe Val Gly Ser Ile Pro Lys Ser Lys Thr Lys
245 250 255

Glu Gln Ile Leu Glu Glu Phe Ser Lys Val Thr Glu Gly Leu Thr Asp
260 265 270

Val Ile Leu Tyr His Gln Pro Asp Asp Lys Lys Lys Asn Arg Gly Phe
275 280 285

Cys Phe Leu Glu Tyr Glu Asp His Lys Thr Ala Ala Gln Ala Arg Arg
290 295 300

Arg Leu Met Ser Gly Lys Val Lys Val Trp Gly Asn Val Gly Thr Val
305 310 315 320

Glu Trp Ala Asp Pro Ile Glu Asp Pro Asp Pro Glu Val Met Ala Lys
325 330 335

Val Lys Val Leu Phe Val Arg Asn Leu Ala Asn Thr Val Thr Glu Glu
340 345 350

Ile Leu Glu Lys Ala Phe Ser Gln Phe Gly Lys Leu Glu Arg Val Lys
355 360 365

Lys Leu Lys Asp Tyr Ala Phe Ile His Phe Asp Glu Arg Asp Gly Ala
370 375 380

Val Lys Ala Met Glu Glu Met Asn Gly Lys Asp Leu Glu Gly Glu Asn

385 390 395 400
 Ile Glu Ile Val Phe Ala Lys Pro Pro Asp Gln Lys Arg Lys Glu Arg
 405 410 415

 Lys Ala Gln Arg Gln Ala Ala Lys Asn Gln Met Tyr Asp Asp Tyr Tyr
 420 425 430
 Tyr Tyr Gly Pro Pro His Met Pro Pro Pro Thr Arg Gly Arg Gly Arg
 435 440 445
 Gly Gly Arg Gly Gly Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Tyr Tyr Gly Tyr Glu
 450 455 460
 Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr His Asn Tyr Arg Gly Gly
 465 470 475 480

 Tyr Glu Asp Pro Tyr Tyr Gly Tyr Glu Asp Phe Gln Val Gly Ala Arg
 485 490 495
 Gly Arg Gly Gly Arg Gly Ala Arg Gly Ala Ala Pro Ser Arg Gly Arg
 500 505 510
 Gly Ala Ala Pro Pro Arg Gly Arg Ala Gly Tyr Ser Gln Arg Gly Gly
 515 520 525
 Pro Gly Ser Ala Arg Gly Val Arg Gly Ala Arg Gly Gly Ala Gln Gln
 530 535 540

 Gln Arg Gly Arg Gly Val Arg Gly Ala Arg Gly Gly Arg Gly Gly Asn
 545 550 555 560
 Val Gly Gly Lys Arg Lys Ala Asp Gly Tyr Asn Gln Pro Asp Ser Lys
 565 570 575
 Arg Arg Gln Thr Asn Asn Gln Asn Trp Gly Ser Gln Pro Ile Ala Gln
 580 585 590
 Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp His Ser Gly Asn Tyr Gly Tyr Lys Ser
 595 600 605

 Glu Asn Gln Glu Phe Tyr Gln Asp Thr Phe Gly Gln Gln Trp Lys
 610 615 620
 <210> 166
 <211> 331

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

```

Met Thr Glu Arg Pro Pro Ser Glu Ala Ala Arg Ser Asp Pro Gln Leu
1           5           10           15
Glu Gly Arg Asp Ala Ala Glu Ala Ser Met Ala Pro Pro His Leu Val
           20           25           30
Leu Leu Asn Gly Val Ala Lys Glu Thr Ser Arg Ala Ala Ala Ala Glu

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

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

           165           170           175
Glu Ile Thr Asp Gly Pro His Thr Lys Val Val Arg Arg Ile Phe Thr
           180           185           190
Asn Ser Arg Glu Arg Trp Arg Gln Gln Asn Val Asn Gly Ala Phe Ala
           195           200           205
Glu Leu Arg Lys Leu Ile Pro Thr His Pro Pro Asp Lys Lys Leu Ser
           210           215           220

```

Lys Asn Glu Ile Leu Arg Leu Ala Met Lys Tyr Ile Asn Phe Leu Ala

225 230 235 240

Lys Leu Leu Asn Asp Gln Glu Glu Gly Thr Gln Arg Ala Lys Thr

245 250 255

Gly Lys Asp Pro Val Val Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Gly Gly Ala Pro Pro Asp Asp Leu Leu Gln Asp Val Leu Ser Pro Asn

275 280 285

Ser Ser Cys Gly Ser Ser Leu Asp Gly Ala Ala Ser Pro Asp Ser Tyr

290 295 300

Thr Glu Glu Pro Ala Pro Lys His Thr Ala Arg Ser Leu His Pro Ala

305 310 315 320

Met Leu Pro Ala Ala Asp Gly Ala Gly Pro Arg

325 330

<210> 167

<211> 698

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Met Arg Leu Ala Val Gly Ala Leu Leu Val Cys Ala Val Leu Gly Leu

1 5 10 15

Cys Leu Ala Val Pro Asp Lys Thr Val Arg Trp Cys Ala Val Ser Glu

20 25 30

His Glu Ala Thr Lys Cys Gln Ser Phe Arg Asp His Met Lys Ser Val

35 40 45

Ile Pro Ser Asp Gly Pro Ser Val Ala Cys Val Lys Lys Ala Ser Tyr

50 55 60

Leu Asp Cys Ile Arg Ala Ile Ala Ala Asn Glu Ala Asp Ala Val Thr

65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Leu Val Tyr Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Asn Asn Leu

85 90 95

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

 145 150 155 160
 Pro Arg Lys Pro Leu Glu Lys Ala Val Ala Asn Phe Phe Ser Gly Ser
 165 170 175
 Cys Ala Pro Cys Ala Asp Gly Thr Asp Phe Pro Gln Leu Cys Gln Leu
 180 185 190
 Cys Pro Gly Cys Gly Cys Ser Thr Leu Asn Gln Tyr Phe Gly Tyr Ser
 195 200 205
 Gly Ala Phe Lys Cys Leu Lys Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala Phe Val

 210 215 220
 Lys His Ser Thr Ile Phe Glu Asn Leu Ala Asn Lys Ala Asp Arg Asp
 225 230 235 240
 Gln Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Asn Thr Arg Lys Pro Val Asp Glu
 245 250 255
 Tyr Lys Asp Cys His Leu Ala Gln Val Pro Ser His Thr Val Val Ala
 260 265 270
 Arg Ser Met Gly Gly Lys Glu Asp Leu Ile Trp Glu Leu Leu Asn Gln

 275 280 285
 Ala Gln Glu His Phe Gly Lys Asp Lys Ser Lys Glu Phe Gln Leu Phe
 290 295 300
 Ser Ser Pro His Gly Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser Ala His Gly
 305 310 315 320
 Phe Leu Lys Val Pro Pro Arg Met Asp Ala Lys Met Tyr Leu Gly Tyr
 325 330 335
 Glu Tyr Val Thr Ala Ile Arg Asn Leu Arg Glu Gly Thr Cys Pro Glu

340 345 350
 Ala Pro Thr Asp Glu Cys Lys Pro Val Lys Trp Cys Ala Leu Ser His
 355 360 365
 His Glu Arg Leu Lys Cys Asp Glu Trp Ser Val Asn Ser Val Gly Lys
 370 375 380
 Ile Glu Cys Val Ser Ala Glu Thr Thr Glu Asp Cys Ile Ala Lys Ile
 385 390 395 400
 Met Asn Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly Phe Val Tyr

 405 410 415
 Ile Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu Asn Tyr Asn
 420 425 430
 Lys Ser Asp Asn Cys Glu Asp Thr Pro Glu Ala Gly Tyr Phe Ala Ile
 435 440 445
 Ala Val Val Lys Lys Ser Ala Ser Asp Leu Thr Trp Asp Asn Leu Lys
 450 455 460
 Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val Gly Arg Thr Ala Gly Trp Asn

 465 470 475 480
 Ile Pro Met Gly Leu Leu Tyr Asn Lys Ile Asn His Cys Arg Phe Asp
 485 490 495
 Glu Phe Phe Ser Glu Gly Cys Ala Pro Gly Ser Lys Lys Asp Ser Ser
 500 505 510
 Leu Cys Lys Leu Cys Met Gly Ser Gly Leu Asn Leu Cys Glu Pro Asn
 515 520 525
 Asn Lys Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Val

 530 535 540
 Glu Lys Gly Asp Val Ala Phe Val Lys His Gln Thr Val Pro Gln Asn
 545 550 555 560
 Thr Gly Gly Lys Asn Pro Asp Pro Trp Ala Lys Asn Leu Asn Glu Lys
 565 570 575
 Asp Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Gly Thr Arg Lys Pro Val Glu Glu
 580 585 590

Tyr Ala Asn Cys His Leu Ala Arg Ala Pro Asn His Ala Val Val Thr

595 600 605
Arg Lys Asp Lys Glu Ala Cys Val His Lys Ile Leu Arg Gln Gln Gln

610 615 620
His Leu Phe Gly Ser Asn Val Thr Asp Cys Ser Gly Asn Phe Cys Leu
625 630 635 640

Phe Arg Ser Glu Thr Lys Asp Leu Leu Phe Arg Asp Asp Thr Val Cys
645 650 655
Leu Ala Lys Leu His Asp Arg Asn Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Glu

660 665 670
Glu Tyr Val Lys Ala Val Gly Asn Leu Arg Lys Cys Ser Thr Ser Ser
675 680 685

Leu Leu Glu Ala Cys Thr Phe Arg Arg Pro
690 695

<210> 168

<211> 1170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Gly Leu Ala Trp Gly Leu Gly Val Leu Phe Leu Met His Val Cys
1 5 10 15
Gly Thr Asn Arg Ile Pro Glu Ser Gly Gly Asp Asn Ser Val Phe Asp

20 25 30
Ile Phe Glu Leu Thr Gly Ala Ala Arg Lys Gly Ser Gly Arg Arg Leu
35 40 45

Val Lys Gly Pro Asp Pro Ser Ser Pro Ala Phe Arg Ile Glu Asp Ala
50 55 60
Asn Leu Ile Pro Pro Val Pro Asp Asp Lys Phe Gln Asp Leu Val Asp

65 70 75 80
Ala Val Arg Ala Glu Lys Gly Phe Leu Leu Leu Ala Ser Leu Arg Gln

85 90 95

Met Lys Lys Thr Arg Gly Thr Leu Leu Ala Leu Glu Arg Lys Asp His
100 105 110

Ser Gly Gln Val Phe Ser Val Val Ser Asn Gly Lys Ala Gly Thr Leu
115 120 125

Asp Leu Ser Leu Thr Val Gln Gly Lys Gln His Val Val Ser Val Glu
130 135 140

Glu Ala Leu Leu Ala Thr Gly Gln Trp Lys Ser Ile Thr Leu Phe Val

145 150 155 160

Gln Glu Asp Arg Ala Gln Leu Tyr Ile Asp Cys Glu Lys Met Glu Asn
165 170 175

Ala Glu Leu Asp Val Pro Ile Gln Ser Val Phe Thr Arg Asp Leu Ala
180 185 190

Ser Ile Ala Arg Leu Arg Ile Ala Lys Gly Gly Val Asn Asp Asn Phe
195 200 205

Gln Gly Val Leu Gln Asn Val Arg Phe Val Phe Gly Thr Thr Pro Glu

210 215 220

Asp Ile Leu Arg Asn Lys Gly Cys Ser Ser Ser Thr Ser Val Leu Leu
225 230 235 240

Thr Leu Asp Asn Asn Val Val Asn Gly Ser Ser Pro Ala Ile Arg Thr
245 250 255

Asn Tyr Ile Gly His Lys Thr Lys Asp Leu Gln Ala Ile Cys Gly Ile
260 265 270

Ser Cys Asp Glu Leu Ser Ser Met Val Leu Glu Leu Arg Gly Leu Arg

275 280 285

Thr Ile Val Thr Thr Leu Gln Asp Ser Ile Arg Lys Val Thr Glu Glu
290 295 300

Asn Lys Glu Leu Ala Asn Glu Leu Arg Arg Pro Pro Leu Cys Tyr His
305 310 315 320

Asn Gly Val Gln Tyr Arg Asn Asn Glu Glu Trp Thr Val Asp Ser Cys
325 330 335

Thr Glu Cys His Cys Gln Asn Ser Val Thr Ile Cys Lys Lys Val Ser

340 345 350
 Cys Pro Ile Met Pro Cys Ser Asn Ala Thr Val Pro Asp Gly Glu Cys
 355 360 365
 Cys Pro Arg Cys Trp Pro Ser Asp Ser Ala Asp Asp Gly Trp Ser Pro
 370 375 380
 Trp Ser Glu Trp Thr Ser Cys Ser Thr Ser Cys Gly Asn Gly Ile Gln
 385 390 395 400
 Gln Arg Gly Arg Ser Cys Asp Ser Leu Asn Asn Arg Cys Glu Gly Ser

 405 410 415
 Ser Val Gln Thr Arg Thr Cys His Ile Gln Glu Cys Asp Lys Arg Phe
 420 425 430
 Lys Gln Asp Gly Gly Trp Ser His Trp Ser Pro Trp Ser Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Thr Cys Gly Asp Gly Val Ile Thr Arg Ile Arg Leu Cys Asn Ser
 450 455 460
 Pro Ser Pro Gln Met Asn Gly Lys Pro Cys Glu Gly Glu Ala Arg Glu

 465 470 475 480
 Thr Lys Ala Cys Lys Lys Asp Ala Cys Pro Ile Asn Gly Gly Trp Gly
 485 490 495
 Pro Trp Ser Pro Trp Asp Ile Cys Ser Val Thr Cys Gly Gly Gly Val
 500 505 510
 Gln Lys Arg Ser Arg Leu Cys Asn Asn Pro Thr Pro Gln Phe Gly Gly
 515 520 525
 Lys Asp Cys Val Gly Asp Val Thr Glu Asn Gln Ile Cys Asn Lys Gln

 530 535 540
 Asp Cys Pro Ile Asp Gly Cys Leu Ser Asn Pro Cys Phe Ala Gly Val
 545 550 555 560
 Lys Cys Thr Ser Tyr Pro Asp Gly Ser Trp Lys Cys Gly Ala Cys Pro
 565 570 575
 Pro Gly Tyr Ser Gly Asn Gly Ile Gln Cys Thr Asp Val Asp Glu Cys
 580 585 590

Lys Glu Val Pro Asp Ala Cys Phe Asn His Asn Gly Glu His Arg Cys

595 600 605
 Glu Asn Thr Asp Pro Gly Tyr Asn Cys Leu Pro Cys Pro Pro Arg Phe
 610 615 620
 Thr Gly Ser Gln Pro Phe Gly Gln Gly Val Glu His Ala Thr Ala Asn
 625 630 635 640
 Lys Gln Val Cys Lys Pro Arg Asn Pro Cys Thr Asp Gly Thr His Asp
 645 650 655
 Cys Asn Lys Asn Ala Lys Cys Asn Tyr Leu Gly His Tyr Ser Asp Pro

660 665 670
 Met Tyr Arg Cys Glu Cys Lys Pro Gly Tyr Ala Gly Asn Gly Ile Ile
 675 680 685
 Cys Gly Glu Asp Thr Asp Leu Asp Gly Trp Pro Asn Glu Asn Leu Val
 690 695 700
 Cys Val Ala Asn Ala Thr Tyr His Cys Lys Lys Asp Asn Cys Pro Asn
 705 710 715 720
 Leu Pro Asn Ser Gly Gln Glu Asp Tyr Asp Lys Asp Gly Ile Gly Asp

725 730 735
 Ala Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Asp Lys Ile Pro Asp Asp Arg Asp
 740 745 750
 Asn Cys Pro Phe His Tyr Asn Pro Ala Gln Tyr Asp Tyr Asp Arg Asp
 755 760 765
 Asp Val Gly Asp Arg Cys Asp Asn Cys Pro Tyr Asn His Asn Pro Asp
 770 775 780
 Gln Ala Asp Thr Asp Asn Asn Gly Glu Gly Asp Ala Cys Ala Ala Asp

785 790 795 800
 Ile Asp Gly Asp Gly Ile Leu Asn Glu Arg Asp Asn Cys Gln Tyr Val
 805 810 815
 Tyr Asn Val Asp Gln Arg Asp Thr Asp Met Asp Gly Val Gly Asp Gln
 820 825 830
 Cys Asp Asn Cys Pro Leu Glu His Asn Pro Asp Gln Leu Asp Ser Asp

835 840 845
 Ser Asp Arg Ile Gly Asp Thr Cys Asp Asn Asn Gln Asp Ile Asp Glu

 850 855 860
 Asp Gly His Gln Asn Asn Leu Asp Asn Cys Pro Tyr Val Pro Asn Ala
 865 870 875 880
 Asn Gln Ala Asp His Asp Lys Asp Gly Lys Gly Asp Ala Cys Asp His
 885 890 895
 Asp Asp Asp Asn Asp Gly Ile Pro Asp Asp Lys Asp Asn Cys Arg Leu
 900 905 910
 Val Pro Asn Pro Asp Gln Lys Asp Ser Asp Gly Asp Gly Arg Gly Asp

 915 920 925
 Ala Cys Lys Asp Asp Phe Asp His Asp Ser Val Pro Asp Ile Asp Asp
 930 935 940
 Ile Cys Pro Glu Asn Val Asp Ile Ser Glu Thr Asp Phe Arg Arg Phe
 945 950 955 960
 Gln Met Ile Pro Leu Asp Pro Lys Gly Thr Ser Gln Asn Asp Pro Asn
 965 970 975
 Trp Val Val Arg His Gln Gly Lys Glu Leu Val Gln Thr Val Asn Cys

 980 985 990
 Asp Pro Gly Leu Ala Val Gly Tyr Asp Glu Phe Asn Ala Val Asp Phe
 995 1000 1005
 Ser Gly Thr Phe Phe Ile Asn Thr Glu Arg Asp Asp Asp Tyr Ala
 1010 1015 1020
 Gly Phe Val Phe Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Arg Phe Tyr Val Val
 1025 1030 1035
 Met Trp Lys Gln Val Thr Gln Ser Tyr Trp Asp Thr Asn Pro Thr

 1040 1045 1050
 Arg Ala Gln Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Val Lys Val Val Asn Ser
 1055 1060 1065
 Thr Thr Gly Pro Gly Glu His Leu Arg Asn Ala Leu Trp His Thr
 1070 1075 1080

Gly Asn Thr Pro Gly Gln Val Arg Thr Leu Trp His Asp Pro Arg
 1085 1090 1095
 His Ile Gly Trp Lys Asp Phe Thr Ala Tyr Arg Trp Arg Leu Ser
 1100 1105 1110
 His Arg Pro Lys Thr Gly Phe Ile Arg Val Val Met Tyr Glu Gly
 1115 1120 1125
 Lys Lys Ile Met Ala Asp Ser Gly Pro Ile Tyr Asp Lys Thr Tyr
 1130 1135 1140
 Ala Gly Gly Arg Leu Gly Leu Phe Val Phe Ser Gln Glu Met Val
 1145 1150 1155
 Phe Phe Ser Asp Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Asp Pro
 1160 1165 1170
 <210> 169
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 169
 Met Ala Pro Phe Glu Pro Leu Ala Ser Gly Ile Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Ile Ala Pro Ser Arg Ala Cys Thr Cys Val Pro Pro His Pro Gln
 20 25 30
 Thr Ala Phe Cys Asn Ser Asp Leu Val Ile Arg Ala Lys Phe Val Gly
 35 40 45
 Thr Pro Glu Val Asn Gln Thr Thr Leu Tyr Gln Arg Tyr Glu Ile Lys
 50 55 60
 Met Thr Lys Met Tyr Lys Gly Phe Gln Ala Leu Gly Asp Ala Ala Asp
 65 70 75 80
 Ile Arg Phe Val Tyr Thr Pro Ala Met Glu Ser Val Cys Gly Tyr Phe
 85 90 95
 His Arg Ser His Asn Arg Ser Glu Glu Phe Leu Ile Ala Gly Lys Leu
 100 105 110

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

Gly Ser Glu Lys Gly Phe Gln Ser Arg His Leu Ala Cys Leu Pro Arg
 180 185 190
 Glu Pro Gly Leu Cys Thr Trp Gln Ser Leu Arg Ser Gln Ile Ala
 195 200 205

<210> 170

<211> 623

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Met Glu Ser Tyr His Lys Pro Asp Gln Gln Lys Leu Gln Ala Leu Lys
 1 5 10 15
 Asp Thr Ala Asn Arg Leu Arg Ile Ser Ser Ile Gln Ala Thr Thr Ala

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

85 90 95
 Leu Leu Asn Leu Arg Lys Ile Ser Ser Asp Leu Asp Gly His Pro Val
 100 105 110
 Pro Lys Gln Ala Phe Thr Asp Val Ala Thr Gly Ser Leu Gly Gln Gly

115	120	125	
Leu Gly Ala Ala Cys Gly Met Ala Tyr Thr Gly Lys Tyr Phe Asp Lys			
130	135	140	
Ala Ser Tyr Arg Val Tyr Cys Leu Leu Gly Asp Gly Glu Leu Ser Glu			
145	150	155	160
Gly Ser Val Trp Glu Ala Met Ala Phe Ala Ser Ile Tyr Lys Leu Asp			
165	170	175	
Asn Leu Val Ala Ile Leu Asp Ile Asn Arg Leu Gly Gln Ser Asp Pro			
180	185	190	
Ala Pro Leu Gln His Gln Met Asp Ile Tyr Gln Lys Arg Cys Glu Ala			
195	200	205	
Phe Gly Trp His Ala Ile Ile Val Asp Gly His Ser Val Glu Glu Leu			
210	215	220	
Cys Lys Ala Phe Gly Gln Ala Lys His Gln Pro Thr Ala Ile Ile Ala			
225	230	235	240
Lys Thr Phe Lys Gly Arg Gly Ile Thr Gly Val Glu Asp Lys Glu Ser			
245	250	255	
Trp His Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asn Met Ala Glu Gln Ile Ile Gln			
260	265	270	
Glu Ile Tyr Ser Gln Ile Gln Ser Lys Lys Lys Ile Leu Ala Thr Pro			
275	280	285	
Pro Gln Glu Asp Ala Pro Ser Val Asp Ile Ala Asn Ile Arg Met Pro			
290	295	300	
Ser Leu Pro Ser Tyr Lys Val Gly Asp Lys Ile Ala Thr Arg Lys Ala			
305	310	315	320
Tyr Gly Gln Ala Leu Ala Lys Leu Gly His Ala Ser Asp Arg Ile Ile			
325	330	335	
Ala Leu Asp Gly Asp Thr Lys Asn Ser Thr Phe Ser Glu Ile Phe Lys			
340	345	350	
Lys Glu His Pro Asp Arg Phe Ile Glu Cys Tyr Ile Ala Glu Gln Asn			
355	360	365	

Met Val Ser Ile Ala Val Gly Cys Ala Thr Arg Asn Arg Thr Val Pro
370 375 380

Phe Cys Ser Thr Phe Ala Ala Phe Phe Thr Arg Ala Phe Asp Gln Ile
385 390 395 400

Arg Met Ala Ala Ile Ser Glu Ser Asn Ile Asn Leu Cys Gly Ser His

405 410 415

Cys Gly Val Ser Ile Gly Glu Asp Gly Pro Ser Gln Met Ala Leu Glu
420 425 430

Asp Leu Ala Met Phe Arg Ser Val Pro Thr Ser Thr Val Phe Tyr Pro
435 440 445

Ser Asp Gly Val Ala Thr Glu Lys Ala Val Glu Leu Ala Ala Asn Thr
450 455 460

Lys Gly Ile Cys Phe Ile Arg Thr Ser Arg Pro Glu Asn Ala Ile Ile

465 470 475 480

Tyr Asn Asn Asn Glu Asp Phe Gln Val Gly Gln Ala Lys Val Val Leu
485 490 495

Lys Ser Lys Asp Asp Gln Val Thr Val Ile Gly Ala Gly Val Thr Leu
500 505 510

His Glu Ala Leu Ala Ala Ala Glu Leu Leu Lys Lys Glu Lys Ile Asn
515 520 525

Ile Arg Val Leu Asp Pro Phe Thr Ile Lys Pro Leu Asp Arg Lys Leu

530 535 540

Ile Leu Asp Ser Ala Arg Ala Thr Lys Gly Arg Ile Leu Thr Val Glu
545 550 555 560

Asp His Tyr Tyr Glu Gly Gly Ile Gly Glu Ala Val Ser Ser Ala Val
565 570 575

Val Gly Glu Pro Gly Ile Thr Val Thr His Leu Ala Val Asn Arg Val
580 585 590

Pro Arg Ser Gly Lys Pro Ala Glu Leu Leu Lys Met Phe Gly Ile Asp

595 600 605

Arg Asp Ala Ile Ala Gln Ala Val Arg Gly Leu Ile Thr Lys Ala

610 615 620

<210> 171

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Met Ile Ile Leu Ile Tyr Leu Phe Leu Leu Leu Trp Glu Asp Thr Gln

1 5 10 15

Gly Trp Gly Phe Lys Asp Gly Ile Phe His Asn Ser Ile Trp Leu Glu

20 25 30

Arg Ala Ala Gly Val Tyr His Arg Glu Ala Arg Ser Gly Lys Tyr Lys

35 40 45

Leu Thr Tyr Ala Glu Ala Lys Ala Val Cys Glu Phe Glu Gly Gly His

50 55 60

Leu Ala Thr Tyr Lys Gln Leu Glu Ala Ala Arg Lys Ile Gly Phe His

65 70 75 80

Val Cys Ala Ala Gly Trp Met Ala Lys Gly Arg Val Gly Tyr Pro Ile

85 90 95

Val Lys Pro Gly Pro Asn Cys Gly Phe Gly Lys Thr Gly Ile Ile Asp

100 105 110

Tyr Gly Ile Arg Leu Asn Arg Ser Glu Arg Trp Asp Ala Tyr Cys Tyr

115 120 125

Asn Pro His Ala Lys Glu Cys Gly Gly Val Phe Thr Asp Pro Lys Gln

130 135 140

Ile Phe Lys Ser Pro Gly Phe Pro Asn Glu Tyr Glu Asp Asn Gln Ile

145 150 155 160

Cys Tyr Trp His Ile Arg Leu Lys Tyr Gly Gln Arg Ile His Leu Ser

165 170 175

Phe Leu Asp Phe Asp Leu Glu Asp Asp Pro Gly Cys Leu Ala Asp Tyr

180 185 190

Val Glu Ile Tyr Asp Ser Tyr Asp Asp Val His Gly Phe Val Gly Arg

195 200 205

Tyr Cys Gly Asp Glu Leu Pro Asp Asp Ile Ile Ser Thr Gly Asn Val
210 215 220

Met Thr Leu Lys Phe Leu Ser Asp Ala Ser Val Thr Ala Gly Gly Phe
225 230 235 240

Gln Ile Lys Tyr Val Ala Met Asp Pro Val Ser Lys Ser Ser Gln Gly
245 250 255

Lys Asn Thr Ser Thr Thr Ser Thr Gly Asn Lys Asn Phe Leu Ala Gly
260 265 270

Arg Phe Ser His Leu
275

<210> 172

<211> 440

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys

1 5 10 15

Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Pro
20 25 30

Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu
35 40 45

Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln
50 55 60

Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu

65 70 75 80

Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
85 90 95

Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
100 105 110

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
115 120 125

Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe

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

195 200 205
Cys Ser Leu Ser Gly Ile Ile Ile Gly Val Thr Val Ala Ala Val Val
210 215 220
Leu Ile Val Ala Val Phe Val Cys Lys Ser Leu Leu Trp Lys Lys Val
225 230 235 240
Leu Pro Tyr Leu Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly Asp Pro Glu
245 250 255
Arg Val Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro Gly Ala Glu Asp Asn Val Leu

260 265 270
Asn Glu Ile Val Ser Ile Leu Gln Pro Thr Gln Val Pro Glu Gln Glu
275 280 285
Met Glu Val Gln Glu Pro Ala Glu Pro Thr Gly Val Asn Met Leu Ser
290 295 300
Pro Gly Glu Ser Glu His Leu Leu Glu Pro Ala Glu Ala Glu Arg Ser
305 310 315 320
Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Ala Asn Glu Gly Asp Pro Thr Glu

325 330 335
Thr Leu Arg Gln Cys Phe Asp Asp Phe Ala Asp Leu Val Pro Phe Asp
340 345 350
Ser Trp Glu Pro Leu Met Arg Lys Leu Gly Leu Met Asp Asn Glu Ile
355 360 365
Lys Val Ala Lys Ala Glu Ala Ala Gly His Arg Asp Thr Leu Tyr Thr

370 375 380
Met Leu Ile Lys Trp Val Asn Lys Thr Gly Arg Asp Ala Ser Val His

385 390 395 400
Thr Leu Leu Asp Ala Leu Glu Thr Leu Gly Glu Arg Leu Ala Lys Gln

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

420 425 430
Gly Asn Ala Asp Ser Ala Met Ser

435 440

<210> 173

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu Cys Leu Val Leu

1 5 10 15
Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu

20 25 30
Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val

35 40 45
Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg

50 55 60
Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln

65 70 75 80
Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly

85 90 95
Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala

100 105 110
Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu

115 120 125
His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro

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

195 200 205
 Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile
 210 215 220
 Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu
 225 230 235 240
 Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys
 245 250 255
 Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu

260 265 270
 Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu
 275 280 285
 Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
 290 295 300

<210> 174

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
 1 5 10 15
 Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu

20 25 30
 Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
 35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
 50 55 60
 Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
 65 70 75 80
 Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
 85 90 95
 Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
 100 105 110
 Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
 115 120 125
 Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
 130 135 140
 Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
 145 150 155 160
 Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
 165 170 175
 Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
 180 185 190
 His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
 195 200 205
 Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
 210 215 220
 Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
 225 230 235 240
 Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
 245 250 255
 Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
 260 265 270
 Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
 275 280 285
 Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr

290 295 300
 Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
 305 310 315 320
 Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu
 325 330 335
 Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp

340 345 350
 Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His
 355 360 365
 Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met
 370 375 380
 Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp
 385 390

<210> 175

<211> 284

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Met Asp Ala Ile Lys Lys Lys Met Gln Met Leu Lys Leu Asp Lys Glu

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

65 70 75 80
 Ala Glu Ala Asp Val Ala Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val Glu
 85 90 95
 Glu Glu Leu Asp Arg Ala Gln Glu Arg Leu Ala Thr Ala Leu Gln Lys
 100 105 110

Leu Glu Glu Ala Glu Lys Ala Ala Asp Glu Ser Glu Arg Gly Met Lys
115 120 125

Val Ile Glu Asn Arg Ala Met Lys Asp Glu Glu Lys Met Glu Leu Gln

130 135 140
Glu Met Gln Leu Lys Glu Ala Lys His Ile Ala Glu Asp Ser Asp Arg
145 150 155 160

Lys Tyr Glu Glu Val Ala Arg Lys Leu Val Ile Leu Glu Gly Glu Leu
165 170 175

Glu Arg Ser Glu Glu Arg Ala Glu Val Ala Glu Ser Lys Cys Gly Asp
180 185 190

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Ile Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu

195 200 205
Ala Gln Ala Asp Lys Tyr Ser Thr Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu
210 215 220

Ile Lys Leu Leu Glu Glu Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu
225 230 235 240

Phe Ala Glu Arg Ser Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu
245 250 255

Glu Asp Glu Val Tyr Ala Gln Lys Met Lys Tyr Lys Ala Ile Ser Glu

260 265 270
Glu Leu Asp Asn Ala Leu Asn Asp Ile Thr Ser Leu
275 280

<210> 176

<211> 172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Ile Ser His Asp Glu Met Phe Ser Asp
1 5 10 15
Ile Tyr Lys Ile Arg Glu Ile Ala Asp Gly Leu Cys Leu Glu Val Glu
20 25 30

Gly Lys Met Val Ser Arg Thr Glu Gly Asn Ile Asp Asp Ser Leu Ile

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

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

165 170

<210> 177

<211> 704

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Met Ala Arg Glu Leu Arg Ala Leu Leu Leu Trp Gly Arg Arg Leu Arg
1 5 10 15
Pro Leu Leu Arg Ala Pro Ala Leu Ala Ala Val Pro Gly Gly Lys Pro
20 25 30
Ile Leu Cys Pro Arg Arg Thr Thr Ala Gln Leu Gly Pro Arg Arg Asn
35 40 45

Pro Ala Trp Ser Leu Gln Ala Gly Arg Leu Phe Ser Thr Gln Thr Ala
50 55 60

Glu	Asp	Lys	Glu	Glu	Pro	Leu	His	Ser	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Glu	Ser
65			70			75			80						
Val	Gln	Gly	Ser	Thr	Ser	Lys	His	Glu	Phe	Gln	Ala	Glu	Thr	Lys	Lys
85			90			95									
Leu	Leu	Asp	Ile	Val	Ala	Arg	Ser	Leu	Tyr	Ser	Glu	Lys	Glu	Val	Phe
100			105			110									
Ile	Arg	Glu	Leu	Ile	Ser	Asn	Ala	Ser	Asp	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Arg
115			120			125									
His	Lys	Leu	Val	Ser	Asp	Gly	Gln	Ala	Leu	Pro	Glu	Met	Glu	Ile	His
130			135			140									
Leu	Gln	Thr	Asn	Ala	Glu	Lys	Gly	Thr	Ile	Thr	Ile	Gln	Asp	Thr	Gly
145			150			155			160						
Ile	Gly	Met	Thr	Gln	Glu	Glu	Leu	Val	Ser	Asn	Leu	Gly	Thr	Ile	Ala
165			170			175									
Arg	Ser	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Leu	Gln	Asn	Gln	Ala	Glu
180			185			190									
Ala	Ser	Ser	Lys	Ile	Ile	Gly	Gln	Phe	Gly	Val	Gly	Phe	Tyr	Ser	Ala
195			200			205									
Phe	Met	Val	Ala	Asp	Arg	Val	Glu	Val	Tyr	Ser	Arg	Ser	Ala	Ala	Pro
210			215			220									
Gly	Ser	Leu	Gly	Tyr	Gln	Trp	Leu	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Val	Phe	Glu
225			230			235			240						
Ile	Ala	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Arg	Thr	Gly	Thr	Lys	Ile	Ile	Ile	His
245			250			255									
Leu	Lys	Ser	Asp	Cys	Lys	Glu	Phe	Ser	Ser	Glu	Ala	Arg	Val	Arg	Asp
260			265			270									
Val	Val	Thr	Lys	Tyr	Ser	Asn	Phe	Val	Ser	Phe	Pro	Leu	Tyr	Leu	Asn
275			280			285									
Gly	Arg	Arg	Met	Asn	Thr	Leu	Gln	Ala	Ile	Trp	Met	Met	Asp	Pro	Lys
290			295			300									
Asp	Val	Arg	Glu	Trp	Gln	His	Glu	Glu	Phe	Tyr	Arg	Tyr	Val	Ala	Gln

305 310 315 320
 Ala His Asp Lys Pro Arg Tyr Thr Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Pro
 325 330 335
 Leu Asn Ile Arg Ser Ile Phe Tyr Val Pro Asp Met Lys Pro Ser Met
 340 345 350
 Phe Asp Val Ser Arg Glu Leu Gly Ser Ser Val Ala Leu Tyr Ser Arg
 355 360 365

 Lys Val Leu Ile Gln Thr Lys Ala Thr Asp Ile Leu Pro Lys Trp Leu
 370 375 380
 Arg Phe Ile Arg Gly Val Val Asp Ser Glu Asp Ile Pro Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Ser Arg Glu Leu Leu Gln Glu Ser Ala Leu Ile Arg Lys Leu Arg Asp
 405 410 415
 Val Leu Gln Gln Arg Leu Ile Lys Phe Phe Ile Asp Gln Ser Lys Lys
 420 425 430

 Asp Ala Glu Lys Tyr Ala Lys Phe Phe Glu Asp Tyr Gly Leu Phe Met
 435 440 445
 Arg Glu Gly Ile Val Thr Ala Thr Glu Gln Glu Val Lys Glu Asp Ile
 450 455 460
 Ala Lys Leu Leu Arg Tyr Glu Ser Ser Ala Leu Pro Ser Gly Gln Leu
 465 470 475 480
 Thr Ser Leu Ser Glu Tyr Ala Ser Arg Met Arg Ala Gly Thr Arg Asn
 485 490 495

 Ile Tyr Tyr Leu Cys Ala Pro Asn Arg His Leu Ala Glu His Ser Pro
 500 505 510
 Tyr Tyr Glu Ala Met Lys Lys Lys Asp Thr Glu Val Leu Phe Cys Phe
 515 520 525
 Glu Gln Phe Asp Glu Leu Thr Leu Leu His Leu Arg Glu Phe Asp Lys
 530 535 540
 Lys Lys Leu Ile Ser Val Glu Thr Asp Ile Val Val Asp His Tyr Lys
 545 550 555 560

Glu Glu Lys Phe Glu Asp Arg Ser Pro Ala Ala Glu Cys Leu Ser Glu
565 570 575
Lys Glu Thr Glu Glu Leu Met Ala Trp Met Arg Asn Val Leu Gly Ser
580 585 590
Arg Val Thr Asn Val Lys Val Thr Leu Arg Leu Asp Thr His Pro Ala
595 600 605
Met Val Thr Val Leu Glu Met Gly Ala Ala Arg His Phe Leu Arg Met
610 615 620

Gln Gln Leu Ala Lys Thr Gln Glu Glu Arg Ala Gln Leu Leu Gln Pro
625 630 635 640
Thr Leu Glu Ile Asn Pro Arg His Ala Leu Ile Lys Lys Leu Asn Gln
645 650 655
Leu Arg Ala Ser Glu Pro Gly Leu Ala Gln Leu Leu Val Asp Gln Ile
660 665 670
Tyr Glu Asn Ala Met Ile Ala Ala Gly Leu Val Asp Asp Pro Arg Ala
675 680 685

Met Val Gly Arg Leu Asn Glu Leu Leu Val Lys Ala Leu Glu Arg His
690 695 700

<210> 178

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

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

65 70 75 80
 Phe Ala Glu Tyr Val Gly Arg Leu Gly Ile Ser Asn His Thr His Val
 85 90 95
 Val Val Tyr Asp Gly Glu His Leu Gly Ser Phe Tyr Ala Pro Arg Val

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

 165 170 175
 Phe Gln Leu Val Asp Ser Arg Ser Gln Gly Arg Phe Leu Gly Thr Glu
 180 185 190
 Pro Glu Pro Asp Ala Val Gly Leu Asp Ser Gly His Ile Arg Gly Ala
 195 200 205
 Val Asn Met Pro Phe Met Asp Phe Leu Thr Glu Asp Gly Phe Glu Lys
 210 215 220
 Gly Pro Glu Glu Leu Arg Ala Leu Phe Gln Thr Lys Lys Val Asp Leu

 225 230 235 240
 Ser Gln Pro Leu Ile Ala Thr Cys Arg Lys Gly Val Thr Ala Cys His
 245 250 255
 Val Ala Leu Ala Ala Tyr Leu Cys Gly Lys Pro Asp Val Ala Val Tyr
 260 265 270
 Asp Gly Ser Trp Ser Glu Trp Phe Arg Arg Ala Pro Pro Glu Ser Arg
 275 280 285
 Val Ser Gln Gly Lys Ser Glu Lys Ala
 290 295

<210> 179

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

```

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

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

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

           180          185          190
Ile Glu Asn Ala Asp Ala Cys Phe Cys Ile Asp Asn Glu Ala Leu Tyr
           195          200          205
Asp Ile Cys Phe Arg Thr Leu Lys Leu Thr Thr Pro Thr Tyr Gly Asp
           210          215          220
Leu Asn His Leu Val Ser Leu Thr Met Ser Gly Ile Thr Thr Ser Leu

```

225 230 235 240
Arg Phe Pro Gly Gln Leu Asn Ala Asp Leu Arg Lys Leu Ala Val Asn

245 250 255
Met Val Pro Phe Pro Arg Leu His Phe Phe Met Pro Gly Phe Ala Pro

260 265 270
Leu Thr Ala Gln Gly Ser Gln Gln Tyr Arg Ala Leu Ser Val Ala Glu

275 280 285
Leu Thr Gln Gln Met Phe Asp Ala Arg Asn Thr Met Ala Ala Cys Asp

290 295 300
Leu Arg Arg Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala Cys Ile Phe Arg Gly Lys

305 310 315 320
Met Ser Thr Lys Glu Val Asp Gln Gln Leu Leu Ser Val Gln Thr Arg

325 330 335
Asn Ser Ser Cys Phe Val Glu Trp Ile Pro Asn Asn Val Lys Val Ala

340 345 350
Val Cys Asp Ile Pro Pro Arg Gly Leu Ser Met Ala Ala Thr Phe Ile

355 360 365
Gly Asn Asn Thr Ala Ile Gln Glu Ile Phe Asn Arg Val Ser Glu His

370 375 380
Phe Ser Ala Met Phe Lys Arg Lys Ala Phe Val His Trp Tyr Thr Ser

385 390 395 400
Glu Gly Met Asp Ile Asn Glu Phe Gly Glu Ala Glu Asn Asn Ile His

405 410 415
Asp Leu Val Ser Glu Tyr Gln Gln Phe Gln Asp Ala Lys Ala Val Leu

420 425 430
Glu Glu Asp Glu Glu Val Thr Glu Glu Ala Glu Met Glu Pro Glu Asp

435 440 445
Lys Gly His

450
<210> 180

<211> 494

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Met Phe Glu Ile Lys Lys Ile Cys Cys Ile Gly Ala Gly Tyr Val Gly

1 5 10 15

Gly Pro Thr Cys Ser Val Ile Ala His Met Cys Pro Glu Ile Arg Val

20 25 30

Thr Val Val Asp Val Asn Glu Ser Arg Ile Asn Ala Trp Asn Ser Pro

35 40 45

Thr Leu Pro Ile Tyr Glu Pro Gly Leu Lys Glu Val Val Glu Ser Cys

50 55 60

Arg Gly Lys Asn Leu Phe Phe Ser Thr Asn Ile Asp Asp Ala Ile Lys

65 70 75 80

Glu Ala Asp Leu Val Phe Ile Ser Val Asn Thr Pro Thr Lys Thr Tyr

85 90 95

Gly Met Gly Lys Gly Arg Ala Ala Asp Leu Lys Tyr Ile Glu Ala Cys

100 105 110

Ala Arg Arg Ile Val Gln Asn Ser Asn Gly Tyr Lys Ile Val Thr Glu

115 120 125

Lys Ser Thr Val Pro Val Arg Ala Ala Glu Ser Ile Arg Arg Ile Phe

130 135 140

Asp Ala Asn Thr Lys Pro Asn Leu Asn Leu Gln Val Leu Ser Asn Pro

145 150 155 160

Glu Phe Leu Ala Glu Gly Thr Ala Ile Lys Asp Leu Lys Asn Pro Asp

165 170 175

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

180 185 190

Gln Ala Leu Cys Ala Val Tyr Glu His Trp Val Pro Arg Glu Lys Ile

195 200 205

Leu Thr Thr Asn Thr Trp Ser Ser Glu Leu Ser Lys Leu Ala Ala Asn

210 215 220

Ala Phe Leu Ala Gln Arg Ile Ser Ser Ile Asn Ser Ile Ser Ala Leu

225 230 235 240

 Cys Glu Ala Thr Gly Ala Asp Val Glu Glu Val Ala Thr Ala Ile Gly
 245 250 255
 Met Asp Gln Arg Ile Gly Asn Lys Phe Leu Lys Ala Ser Val Gly Phe
 260 265 270
 Gly Gly Ser Cys Phe Gln Lys Asp Val Leu Asn Leu Val Tyr Leu Cys
 275 280 285
 Glu Ala Leu Asn Leu Pro Glu Val Ala Arg Tyr Trp Gln Gln Val Ile
 290 295 300

 Asp Met Asn Asp Tyr Gln Arg Arg Arg Phe Ala Ser Arg Ile Ile Asp
 305 310 315 320
 Ser Leu Phe Asn Thr Val Thr Asp Lys Lys Ile Ala Ile Leu Gly Phe
 325 330 335
 Ala Phe Lys Lys Asp Thr Gly Asp Thr Arg Glu Ser Ser Ser Ile Tyr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Tyr Leu Met Asp Glu Gly Ala His Leu His Ile Tyr Asp
 355 360 365

 Pro Lys Val Pro Arg Glu Gln Ile Val Val Asp Leu Ser His Pro Gly
 370 375 380
 Val Ser Glu Asp Asp Gln Val Ser Arg Leu Val Thr Ile Ser Lys Asp
 385 390 395 400
 Pro Tyr Glu Ala Cys Asp Gly Ala His Ala Val Val Ile Cys Thr Glu
 405 410 415
 Trp Asp Met Phe Lys Glu Leu Asp Tyr Glu Arg Ile His Lys Lys Met
 420 425 430

 Leu Lys Pro Ala Phe Ile Phe Asp Gly Arg Arg Val Leu Asp Gly Leu
 435 440 445
 His Asn Glu Leu Gln Thr Ile Gly Phe Gln Ile Glu Thr Ile Gly Lys
 450 455 460
 Lys Val Ser Ser Lys Arg Ile Pro Tyr Ala Pro Ser Gly Glu Ile Pro
 465 470 475 480

Lys Phe Ser Leu Gln Asp Pro Pro Asn Lys Lys Pro Lys Val

485

490

<210> 181

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Met Ser Arg Phe Val Gln Asp Leu Ser Lys Ala Met Ser Gln Asp Gly

1 5 10 15

Ala Ser Gln Phe Gln Glu Val Ile Arg Gln Glu Leu Glu Leu Ser Val

20 25 30

Lys Lys Glu Leu Glu Lys Ile Leu Thr Thr Ala Ser Ser His Glu Phe

35 40 45

Glu His Thr Lys Lys Asp Leu Asp Gly Phe Arg Lys Leu Phe His Arg

50 55 60

Phe Leu Gln Glu Lys Gly Pro Ser Val Asp Trp Gly Lys Ile Gln Arg

65 70 75 80

Pro Pro Glu Asp Ser Ile Gln Pro Tyr Glu Lys Ile Lys Ala Arg Gly

85 90 95

Leu Pro Asp Asn Ile Ser Ser Val Leu Asn Lys Leu Val Val Val Lys

100 105 110

Leu Asn Gly Gly Leu Gly Thr Ser Met Gly Cys Lys Gly Pro Lys Ser

115 120 125

Leu Ile Gly Val Arg Asn Glu Asn Thr Phe Leu Asp Leu Thr Val Gln

130 135 140

Gln Ile Glu His Leu Asn Lys Thr Tyr Asn Thr Asp Val Pro Leu Val

145 150 155 160

Leu Met Asn Ser Phe Asn Thr Asp Glu Asp Thr Lys Lys Ile Leu Gln

165 170 175

Lys Tyr Asn His Cys Arg Val Lys Ile Tyr Thr Phe Asn Gln Ser Arg

180 185 190

Tyr Pro Arg Ile Asn Lys Glu Ser Leu Leu Pro Val Ala Lys Asp Val
 195 200 205
 Ser Tyr Ser Gly Glu Asn Thr Glu Ala Trp Tyr Pro Pro Gly His Gly
 210 215 220
 Asp Ile Tyr Ala Ser Phe Tyr Asn Ser Gly Leu Leu Asp Thr Phe Ile
 225 230 235 240
 Gly Glu Gly Lys Glu Tyr Ile Phe Val Ser Asn Ile Asp Asn Leu Gly
 245 250 255
 Ala Thr Val Asp Leu Tyr Ile Leu Asn His Leu Met Asn Pro Pro Asn
 260 265 270
 Gly Lys Arg Cys Glu Phe Val Met Glu Val Thr Asn Lys Thr Arg Ala
 275 280 285
 Asp Val Lys Gly Gly Thr Leu Thr Gln Tyr Glu Gly Lys Leu Arg Leu
 290 295 300
 Val Glu Ile Ala Gln Val Pro Lys Ala His Val Asp Glu Phe Lys Ser
 305 310 315 320
 Val Ser Lys Phe Lys Ile Phe Asn Thr Asn Asn Leu Trp Ile Ser Leu
 325 330 335
 Ala Ala Val Lys Arg Leu Gln Glu Gln Asn Ala Ile Asp Met Glu Ile
 340 345 350
 Ile Val Asn Ala Lys Thr Leu Asp Gly Gly Leu Asn Val Ile Gln Leu
 355 360 365
 Glu Thr Ala Val Gly Ala Ala Ile Lys Ser Phe Glu Asn Ser Leu Gly
 370 375 380
 Ile Asn Val Pro Arg Ser Arg Phe Leu Pro Val Lys Thr Thr Ser Asp
 385 390 395 400
 Leu Leu Leu Val Met Ser Asn Leu Tyr Ser Leu Asn Ala Gly Ser Leu
 405 410 415
 Thr Met Ser Glu Lys Arg Glu Phe Pro Thr Val Pro Leu Val Lys Leu
 420 425 430
 Gly Ser Ser Phe Thr Lys Val Gln Asp Tyr Leu Arg Arg Phe Glu Ser

435 440 445
 Ile Pro Asp Met Leu Glu Leu Asp His Leu Thr Val Ser Gly Asp Val
 450 455 460
 Thr Phe Gly Lys Asn Val Ser Leu Lys Gly Thr Val Ile Ile Ile Ala
 465 470 475 480
 Asn His Gly Asp Arg Ile Asp Ile Pro Pro Gly Ala Val Leu Glu Asn
 485 490 495
 Lys Ile Val Ser Gly Asn Leu Arg Ile Leu Asp His

500 505
 <210> 182
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
 35 40 45

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

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

Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys Lys Ser Arg Tyr
145 150 155 160

Lys Ser Trp Ser Val Tyr Val Gly Ala Arg Cys Cys Leu Met Pro Trp
165 170 175

Ser Leu Pro Gly Pro His Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys
180 185 190

His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn
195 200 205

Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr
210 215 220

Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
225 230

<210> 183

<211> 827

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Met Thr Lys Leu Ser Ala Gln Val Lys Gly Ser Leu Asn Ile Thr Thr
1 5 10 15

Pro Gly Leu Gln Ile Trp Arg Ile Glu Ala Met Gln Met Val Pro Val
20 25 30

Pro Ser Ser Thr Phe Gly Ser Phe Phe Asp Gly Asp Cys Tyr Ile Ile
35 40 45

Leu Ala Ile His Lys Thr Ala Ser Ser Leu Ser Tyr Asp Ile His Tyr
50 55 60

Trp Ile Gly Gln Asp Ser Ser Leu Asp Glu Gln Gly Ala Ala Ala Ile
65 70 75 80

Tyr Thr Thr Gln Met Asp Asp Phe Leu Lys Gly Arg Ala Val Gln His
85 90 95

Arg Glu Val Gln Gly Asn Glu Ser Glu Ala Phe Arg Gly Tyr Phe Lys
100 105 110

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

115	120	125
Val Glu Thr Asn Ser Tyr Asp Val Gln Arg Leu Leu His Val Lys Gly		
130	135	140
Lys Arg Asn Val Val Ala Gly Glu Val Glu Met Ser Trp Lys Ser Phe		
145	150	155
Asn Arg Gly Asp Val Phe Leu Leu Asp Leu Gly Lys Leu Ile Ile Gln		
165	170	175
Trp Asn Gly Pro Glu Ser Thr Arg Met Glu Arg Leu Arg Gly Met Thr		
180	185	190
Leu Ala Lys Glu Ile Arg Asp Gln Glu Arg Gly Gly Arg Thr Tyr Val		
195	200	205
Gly Val Val Asp Gly Glu Asn Glu Leu Ala Ser Pro Lys Leu Met Glu		
210	215	220
Val Met Asn His Val Leu Gly Lys Arg Arg Glu Leu Lys Ala Ala Val		
225	230	235
Pro Asp Thr Val Val Glu Pro Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys Leu Tyr		
245	250	255
His Val Ser Asp Ser Glu Gly Asn Leu Val Val Arg Glu Val Ala Thr		
260	265	270
Arg Pro Leu Thr Gln Asp Leu Leu Ser His Glu Asp Cys Tyr Ile Leu		
275	280	285
Asp Gln Gly Gly Leu Lys Ile Tyr Val Trp Lys Gly Lys Lys Ala Asn		
290	295	300
Glu Gln Glu Lys Lys Gly Ala Met Ser His Ala Leu Asn Phe Ile Lys		
305	310	315
Ala Lys Gln Tyr Pro Pro Ser Thr Gln Val Glu Val Gln Asn Asp Gly		
325	330	335
Ala Glu Ser Ala Val Phe Gln Gln Leu Phe Gln Lys Trp Thr Ala Ser		
340	345	350
Asn Arg Thr Ser Gly Leu Gly Lys Thr His Thr Val Gly Ser Val Ala		
355	360	365

Lys Val Glu Gln Val Lys Phe Asp Ala Thr Ser Met His Val Lys Pro
370 375 380

Gln Val Ala Ala Gln Gln Lys Met Val Asp Asp Gly Ser Gly Glu Val
385 390 395 400

Gln Val Trp Arg Ile Glu Asn Leu Glu Leu Val Pro Val Asp Ser Lys
405 410 415

Trp Leu Gly His Phe Tyr Gly Gly Asp Cys Tyr Leu Leu Leu Tyr Thr
420 425 430

Tyr Leu Ile Gly Glu Lys Gln His Tyr Leu Leu Tyr Val Trp Gln Gly
435 440 445

Ser Gln Ala Ser Gln Asp Glu Ile Thr Ala Ser Ala Tyr Gln Ala Val
450 455 460

Ile Leu Asp Gln Lys Tyr Asn Gly Glu Pro Val Gln Ile Arg Val Pro
465 470 475 480

Met Gly Lys Glu Pro Pro His Leu Met Ser Ile Phe Lys Gly Arg Met
485 490 495

Val Val Tyr Gln Gly Gly Thr Ser Arg Thr Asn Asn Leu Glu Thr Gly
500 505 510

Pro Ser Thr Arg Leu Phe Gln Val Gln Gly Thr Gly Ala Asn Asn Thr
515 520 525

Lys Ala Phe Glu Val Pro Ala Arg Ala Asn Phe Leu Asn Ser Asn Asp
530 535 540

Val Phe Val Leu Lys Thr Gln Ser Cys Cys Tyr Leu Trp Cys Gly Lys
545 550 555 560

Gly Cys Ser Gly Asp Glu Arg Glu Met Ala Lys Met Val Ala Asp Thr
565 570 575

Ile Ser Arg Thr Glu Lys Gln Val Val Val Glu Gly Gln Glu Pro Ala
580 585 590

Asn Phe Trp Met Ala Leu Gly Gly Lys Ala Pro Tyr Ala Asn Thr Lys
595 600 605

Arg Leu Gln Glu Glu Asn Leu Val Ile Thr Pro Arg Leu Phe Glu Cys

610 615 620
 Ser Asn Lys Thr Gly Arg Phe Leu Ala Thr Glu Ile Pro Asp Phe Asn
 625 630 635 640

Gln Asp Asp Leu Glu Glu Asp Asp Val Phe Leu Leu Asp Val Trp Asp
 645 650 655
 Gln Val Phe Phe Trp Ile Gly Lys His Ala Asn Glu Glu Glu Lys Lys
 660 665 670
 Ala Ala Ala Thr Thr Ala Gln Glu Tyr Leu Lys Thr His Pro Ser Gly
 675 680 685
 Arg Asp Pro Glu Thr Pro Ile Ile Val Val Lys Gln Gly His Glu Pro
 690 695 700

Pro Thr Phe Thr Gly Trp Phe Leu Ala Trp Asp Pro Phe Lys Trp Ser
 705 710 715 720
 Asn Thr Lys Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Ala Glu Leu Gly Asn Ser Arg
 725 730 735
 Asp Trp Ser Gln Ile Thr Ala Glu Val Thr Ser Pro Lys Val Asp Val
 740 745 750
 Phe Asn Ala Asn Ser Asn Leu Ser Ser Gly Pro Leu Pro Ile Phe Pro
 755 760 765

Leu Glu Gln Leu Val Asn Lys Pro Val Glu Glu Leu Pro Glu Gly Val
 770 775 780
 Asp Pro Ser Arg Lys Glu Glu His Leu Ser Ile Glu Asp Phe Thr Gln
 785 790 795 800
 Ala Phe Gly Met Thr Pro Ala Ala Phe Ser Ala Leu Pro Arg Trp Lys
 805 810 815
 Gln Gln Asn Leu Lys Lys Glu Lys Gly Leu Phe
 820 825

<210> 184

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Met Ser Thr Arg Ser Val Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Arg Met Phe Gly

1 5 10 15

Gly Pro Gly Thr Ala Ser Arg Pro Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Val Thr

20 25 30

Thr Ser Thr Arg Thr Tyr Ser Leu Gly Ser Ala Leu Arg Pro Ser Thr

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ser Ala Val Arg Leu Arg Ser Ser Val Pro Gly Val Arg Leu Leu

65 70 75 80

Gln Asp Ser Val Asp Phe Ser Leu Ala Asp Ala Ile Asn Thr Glu Phe

85 90 95

Lys Asn Thr Arg Thr Asn Glu Lys Val Glu Leu Gln Glu Leu Asn Asp

100 105 110

Arg Phe Ala Asn Tyr Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn

115 120 125

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

130 135 140

Arg Leu Gly Asp Leu Tyr Glu Glu Glu Met Arg Glu Leu Arg Arg Gln

145 150 155 160

Val Asp Gln Leu Thr Asn Asp Lys Ala Arg Val Glu Val Glu Arg Asp

165 170 175

Asn Leu Ala Glu Asp Ile Met Arg Leu Arg Glu Lys Leu Gln Glu Glu

180 185 190

Met Leu Gln Arg Glu Glu Ala Glu Asn Thr Leu Gln Ser Phe Arg Gln

195 200 205

Asp Val Asp Asn Ala Ser Leu Ala Arg Leu Asp Leu Glu Arg Lys Val

210 215 220

Glu Ser Leu Gln Glu Glu Ile Ala Phe Leu Lys Lys Leu His Glu Glu

225 230 235 240

Glu Ile Gln Glu Leu Gln Ala Gln Ile Gln Glu Gln His Val Gln Ile

245 250 255
 Asp Val Asp Val Ser Lys Pro Asp Leu Thr Ala Ala Leu Arg Asp Val
 260 265 270
 Arg Gln Gln Tyr Glu Ser Val Ala Ala Lys Asn Leu Gln Glu Ala Glu
 275 280 285
 Glu Trp Tyr Lys Ser Lys Phe Ala Asp Leu Ser Glu Ala Ala Asn Arg
 290 295 300
 Asn Asn Asp Ala Leu Arg Gln Ala Lys Gln Glu Ser Thr Glu Tyr Arg
 305 310 315 320

 Arg Gln Val Gln Ser Leu Thr Cys Glu Val Asp Ala Leu Lys Gly Thr
 325 330 335
 Asn Glu Ser Leu Glu Arg Gln Met Arg Glu Met Glu Glu Asn Phe Ala
 340 345 350
 Val Glu Ala Ala Asn Tyr Gln Asp Thr Ile Gly Arg Leu Gln Asp Glu
 355 360 365
 Ile Gln Asn Met Lys Glu Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln
 370 375 380

 Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr
 385 390 395 400
 Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser Arg Ile Ser Leu Pro Leu Pro
 405 410 415
 Asn Phe Ser Ser Leu Asn Leu Arg Glu Thr Asn Leu Asp Ser Leu Pro
 420 425 430
 Leu Val Asp Thr His Ser Lys Arg Thr Leu Leu Ile Lys Thr Val Glu
 435 440 445

 Thr Arg Asp Gly Gln Val Ile Asn Glu Thr Ser Gln His His Asp Asp
 450 455 460
 Leu Glu
 465
 <210> 185
 <211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

```

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

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

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

           165           170           175
His Lys Gln Asn Leu Phe Met Gly Glu Asn Gln Phe Asn Val Pro Lys
           180           185           190
Glu Pro Glu Ile Val Thr Phe Asn Thr Thr Phe Gly Ser Phe Gly Ile
           195           200           205
Phe Thr Cys Phe Asp Ile Leu Phe His Asp Pro Ala Val Thr Leu Val
           210           215           220

```

Lys Asp Phe His Val Asp Thr Ile Val Phe Pro Thr Ala Trp Met Asn

225 230 235 240

Val Leu Pro His Leu Ser Ala Val Glu Phe His Ser Ala Trp Ala Met

245 250 255

Gly Met Arg Val Asn Phe Leu Ala Ser Asn Ile His Tyr Pro Ser Lys

260 265 270

Lys Met Thr Gly Ser Gly Ile Tyr Ala Pro Asn Ser Ser Arg Ala Phe

275 280 285

His Tyr Asp Met Lys Thr Glu Glu Gly Lys Leu Leu Leu Ser Gln Leu

290 295 300

Asp Ser His Pro Ser His Ser Ala Val Val Asn Trp Thr Ser Tyr Ala

305 310 315 320

Ser Ser Ile Glu Ala Leu Ser Ser Gly Asn Lys Glu Phe Lys Gly Thr

325 330 335

Val Phe Phe Asp Glu Phe Thr Phe Val Lys Leu Thr Gly Val Ala Gly

340 345 350

Asn Tyr Thr Val Cys Gln Lys Asp Leu Cys Cys His Leu Ser Tyr Lys

355 360 365

Met Ser Glu Asn Ile Pro Asn Glu Val Tyr Ala Leu Gly Ala Phe Asp

370 375 380

Gly Leu His Thr Val Glu Gly Arg Tyr Tyr Leu Gln Ile Cys Thr Leu

385 390 395 400

Leu Lys Cys Lys Thr Thr Asn Leu Asn Thr Cys Gly Asp Ser Ala Glu

405 410 415

Thr Ala Ser Thr Arg Phe Glu Met Phe Ser Leu Ser Gly Thr Phe Gly

420 425 430

Thr Gln Tyr Val Phe Pro Glu Val Leu Leu Ser Glu Asn Gln Leu Ala

435 440 445

Pro Gly Glu Phe Gln Val Ser Thr Asp Gly Arg Leu Phe Ser Leu Lys

450 455 460

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

465 470 475 480
 Glu Lys Asp Trp Ala Ser Asn Ala Ser Ser Gly Leu Thr Ala Gln Ala

 485 490 495
 Arg Ile Ile Met Leu Ile Val Ile Ala Pro Ile Val Cys Ser Leu Ser
 500 505 510
 Trp

<210> 186

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Met Asp Lys Asn Glu Leu Val Gln Lys Ala Lys Leu Ala Glu Gln Ala

1 5 10 15

Glu Arg Tyr Asp Asp Met Ala Ala Cys Met Lys Ser Val Thr Glu Gln

20 25 30

Gly Ala Glu Leu Ser Asn Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr

35 40 45

Lys Asn Val Val Gly Ala Arg Arg Ser Ser Trp Arg Val Val Ser Ser

50 55 60

Ile Glu Gln Lys Thr Glu Gly Ala Glu Lys Lys Gln Gln Met Ala Arg

65 70 75 80

Glu Tyr Arg Glu Lys Ile Glu Thr Glu Leu Arg Asp Ile Cys Asn Asp

85 90 95

Val Leu Ser Leu Leu Glu Lys Phe Leu Ile Pro Asn Ala Ser Gln Ala

100 105 110

Glu Ser Lys Val Phe Tyr Leu Lys Met Lys Gly Asp Tyr Tyr Arg Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gln Gln Ala Tyr Gln Glu Ala Phe Glu Ile Ser Lys Lys Glu Met

145 150 155 160

Gln Pro Thr His Pro Ile Arg Leu Gly Leu Ala Leu Asn Phe Ser Val

165 170 175

Phe Tyr Tyr Glu Ile Leu Asn Ser Pro Glu Lys Ala Cys Ser Leu Ala

180 185 190

Lys Thr Ala Phe Asp Glu Ala Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu

195 200 205

Glu Ser Tyr Lys Asp Ser Thr Leu Ile Met Gln Leu Leu Arg Asp Asn

210 215 220

Leu Thr Leu Trp Thr Ser Asp Thr Gln Gly Asp Glu Ala Glu Ala Gly

225 230 235 240

Glu Gly Gly Glu Asn

245

<210> 187

<211> 352

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Met Asp Tyr Gln Val Ser Ser Pro Ile Tyr Asp Ile Asn Tyr Tyr Thr

1 5 10 15

Ser Glu Pro Cys Gln Lys Ile Asn Val Lys Gln Ile Ala Ala Arg Leu

20 25 30

Leu Pro Pro Leu Tyr Ser Leu Val Phe Ile Phe Gly Phe Val Gly Asn

35 40 45

Met Leu Val Ile Leu Ile Leu Ile Asn Cys Lys Arg Leu Lys Ser Met

50 55 60

Thr Asp Ile Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Ile Ser Asp Leu Phe Phe Leu

65 70 75 80

Leu Thr Val Pro Phe Trp Ala His Tyr Ala Ala Ala Gln Trp Asp Phe

85 90 95

Gly Asn Thr Met Cys Gln Leu Leu Thr Gly Leu Tyr Phe Ile Gly Phe

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

 165 170 175
 Thr Cys Ser Ser His Phe Pro Tyr Ser Gln Tyr Gln Phe Trp Lys Asn
 180 185 190
 Phe Gln Thr Leu Lys Ile Val Ile Leu Gly Leu Val Leu Pro Leu Leu
 195 200 205
 Val Met Val Ile Cys Tyr Ser Gly Ile Leu Lys Thr Leu Leu Arg Cys
 210 215 220
 Arg Asn Glu Lys Lys Arg His Arg Ala Val Arg Leu Ile Phe Thr Ile

 225 230 235 240
 Met Ile Val Tyr Phe Leu Phe Trp Ala Pro Tyr Asn Ile Val Leu Leu
 245 250 255
 Leu Asn Thr Phe Gln Glu Phe Phe Gly Leu Asn Asn Cys Ser Ser Ser
 260 265 270
 Asn Arg Leu Asp Gln Ala Met Gln Val Thr Glu Thr Leu Gly Met Thr
 275 280 285
 His Cys Cys Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Phe Val Gly Glu Lys Phe

 290 295 300
 Arg Asn Tyr Leu Leu Val Phe Phe Gln Lys His Ile Ala Lys Arg Phe
 305 310 315 320
 Cys Lys Cys Cys Ser Ile Phe Gln Gln Glu Ala Pro Glu Arg Ala Ser
 325 330 335
 Ser Val Tyr Thr Arg Ser Thr Gly Glu Gln Glu Ile Ser Val Gly Leu
 340 345 350

<210> 188

<211> 467

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Met Arg Pro Gln Glu Leu Pro Arg Leu Ala Phe Pro Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Pro Pro Cys Pro Ala His Ser Ala Thr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Phe Asp Gln Ala Lys Phe Gly Ile Phe Ile His Trp Gly Val Phe

50 55 60

Ser Val Pro Ser Phe Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp Tyr Trp Gln Lys

65 70 75 80

Glu Lys Ile Pro Lys Tyr Val Glu Phe Met Lys Asp Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Lys Tyr Glu Asp Phe Gly Pro Leu Phe Thr Ala Lys Phe Phe

100 105 110

Asn Ala Asn Gln Trp Ala Asp Ile Phe Gln Ala Ser Gly Ala Lys Tyr

115 120 125

Ile Val Leu Thr Ser Lys His His Glu Gly Phe Thr Leu Trp Gly Ser

130 135 140

Glu Tyr Ser Trp Asn Trp Asn Ala Ile Asp Glu Gly Pro Lys Arg Asp

145 150 155 160

Ile Val Lys Glu Leu Glu Val Ala Ile Arg Asn Arg Thr Asp Leu Arg

165 170 175

Phe Gly Leu Tyr Tyr Ser Leu Phe Glu Trp Phe His Pro Leu Phe Leu

180 185 190

Glu Asp Glu Ser Ser Ser Phe His Lys Arg Gln Phe Pro Val Ser Lys

195 200 205

Thr Leu Pro Glu Leu Tyr Glu Leu Val Asn Asn Tyr Gln Pro Glu Val

210 215 220
 Leu Trp Ser Asp Gly Asp Gly Gly Ala Pro Asp Gln Tyr Trp Asn Ser
 225 230 235 240
 Thr Gly Phe Leu Ala Trp Leu Tyr Asn Glu Ser Pro Val Arg Gly Thr
 245 250 255

 Val Val Thr Asn Asp Arg Trp Gly Ala Gly Ser Ile Cys Lys His Gly
 260 265 270
 Gly Phe Tyr Thr Cys Ser Asp Arg Tyr Asn Pro Gly His Leu Leu Pro
 275 280 285
 His Lys Trp Glu Asn Cys Met Thr Ile Asp Lys Leu Ser Trp Gly Tyr
 290 295 300
 Arg Arg Glu Ala Gly Ile Ser Asp Tyr Leu Thr Ile Glu Glu Leu Val
 305 310 315 320

 Lys Gln Leu Val Glu Thr Val Ser Cys Gly Gly Asn Leu Leu Met Asn
 325 330 335
 Ile Gly Pro Thr Leu Asp Gly Thr Ile Ser Val Val Phe Glu Glu Arg
 340 345 350
 Leu Arg Gln Met Gly Ser Trp Leu Lys Val Asn Gly Glu Ala Ile Tyr
 355 360 365
 Glu Thr His Thr Trp Arg Ser Gln Asn Asp Thr Val Thr Pro Asp Val
 370 375 380

 Trp Tyr Thr Ser Lys Pro Lys Glu Lys Leu Val Tyr Ala Ile Phe Leu
 385 390 395 400
 Lys Trp Pro Thr Ser Gly Gln Leu Phe Leu Gly His Pro Lys Ala Ile
 405 410 415
 Leu Gly Ala Thr Glu Val Lys Leu Leu Gly His Gly Gln Pro Leu Asn
 420 425 430
 Trp Ile Ser Leu Glu Gln Asn Gly Ile Met Val Glu Leu Pro Gln Leu
 435 440 445

 Thr Ile His Gln Met Pro Cys Lys Trp Gly Trp Ala Leu Ala Leu Thr
 450 455 460

Asn Val Ile

465