



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0112119

(43) 공개일자 2015년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/68 (2006.01) C07K 1/16 (2006.01)

C07K 1/34 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0035414

(22) 출원일자 2014년03월26일

심사청구일자 2014년03월26일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(주)비엠바이텍

서울특별시 강북구 오패산로30길 37, 3층 (미아동, 고흥빌딩)

(72) 발명자

최영욱

서울시 노원구 마들로 111 18동 1206호 (월계동, 미룡아파트)

송민영

서울 송파구 오금로15길 9-5, 단독 1층 (방이동) (뒷면에 계속)

(74) 대리인

김인한, 김희곤, 박용순

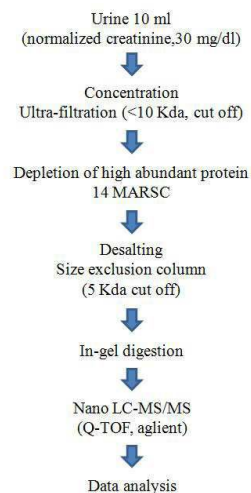
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 및 상기 바이오마커의 검출방법

(57) 요약

본 발명은 사구체질환을 비침습적인 방법으로 진단할 수 있는 바이오마커에 관한 것으로, 사구체질환 환자의 체액(bio-fluid)으로부터 만성 신장질환을 진단할 수 있는 단백질 바이오마커와 상기 바이오마커의 검출방법을 제공한다. 체액은 사구체질환을 진단하기 위하여 생검(biopsy) 전 제공받아, 단백질을 농축하여 사용한다. 효소 반응을 통해 단백질을 펩타이드로 분해하고, 이를 질량분석기(LC-MS/MS)로 분석하여 단백질을 동정한다. 또한, 본 발명의 단백질 바이오마커는 사구체질환을 조기에 진단할 수 있는 진단 키트로 이용될 수 있다. 이를 통해 사구체질환을 조기에 진단 및 치료를 가능케 함으로서, 말기신부전으로의 진행을 억제하여 국민건강에 이바지할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

박강식

서울 송파구 올림픽로 99, 130동 2402호 (잠실동,
잠실엘스아파트)

이상호

서울 송파구 양재대로 1218, 250동 107호 (방이동,
올림픽선수기자촌아파트)

고영호

서울 노원구 한글비석로8길 42, 701동 1204호 (중
계동, 주공7단지아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 C0012574

부처명 중소기업청

연구관리전문기관 경희대학교 산학협력단

연구사업명 산학협력 기업부설연구소 지원사업

연구과제명 신장질환 소변 단백체 바이오마커 진단 키트 개발

기 여 율 1/1

주관기관 (주)비엠바이텍

연구기간 2012.06.01 ~ 2014.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

체액을 이용한 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 체액은 소변인 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 사구체질환은 IgA 신증(IgAN), 국소분절성사구체경화증(FSGS), 미세변화신증(MCD) 및 막성신증(MGN)을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 바이오마커는 체액 유래 단백질인 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 체액 유래 단백질은 서열번호 1 내지 서열번호 19의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상 단백질을 포함하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 체액 유래 단백질은 서열번호 9와 10, 서열번호 15와 16 및 서열번호 18의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상 단백질을 포함하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 분자를 포함하는 비침습적 사구체질환 진단용 키트.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 분자는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체인 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 키트.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,

검체로서 소변을 이용하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 키트.

청구항 10

(a) 체액을 전처리한 후 체액 내 단백질을 농축하는 단계;

(b) 상기 농축된 단백질 시료 내의 고발현 단백질(high abundant protein)을 제거하는 단계;

(c) 고발현 단백질이 제거된 상기 단백질 시료를 탈염하는 단계;

(d) 탈염된 단백질 시료를 전기영동하여 단백체를 확인하고 펩타이드로 분해하는 단계; 및

(e) 분해된 펩타이드를 질량분석하여 단백질을 동정하는 단계;

를 포함하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 체액은 소변인 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 단계 (a)에서 단백질의 농축은 10 kDa 이하를 통과시키는 한외여과막을 사용하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 단계 (b)는 High performance liquid chromatography system(HPLC)과 Multiple affinity removal column system(MARCS)을 사용하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 단계 (c)는 PD MiniTrap G-25를 사용하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

상기 단계 (d)에서 펩타이드로 분해는 효소를 사용하여 젤 내부 분해(in- gel digestion)하는 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 16

제10항에 있어서,

상기 단계 (e)에서 질량분석은 LC-MS/MS를 이용한 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

청구항 17

제10항에 있어서,

상기 단계 (e)에서 단백질의 동정은 단백질 데이터베이스와 연동된 검색엔진을 이용한 것을 특징으로 하는 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 검출방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 체액을 이용한 비침습적인 방법으로 사구체질환을 진단하기 위한 사구체질환 진단용 바이오마커와 상기 바이오마커의 검출방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사구체질환은 혈액을 여과하여 소변의 원뇨를 만들어내는 신장 기본 구조인 사구체의 질병을 의미한다. 사구체 질환은 크게 당뇨병성 신증 및 비당뇨병성 사구체질환으로 나누어지며 당뇨병성 신증은 투석이나 이식을 필요로 하는 말기신부전의 50%를 차지하는 원인 질환이며 비당뇨병성 사구체질환은 말기신부전증의 약 20%를 차지하는 대표적인 만성 신장질환이다. 비당뇨병성 사구체 질환은 인종, 연령에 따라 약간의 빈도의 차이를 보이지만 국내에서는 IgA 신증(IgA nephropathy; IgAN), 막성신증(membranous glomerulo nephropathy; MGN), 미세변화신증(minimal change disease; MCD) 등이 대표적 질환이다.

[0003] 말기신부전증은 투석이나 이식을 통해서만 환자의 생명이 유지되는 만성 신장질환의 최종 진행단계이며, 현재 국내 의료급여 지출(약 34조) 중에서 말기신부전 환자의 치료인 투석 및 이식에 소요되는 비용은 1조 4000억 이상을 차지하며, 단일 질환으로 가장 높은 국민의료비용의 지출을 유발하는 질병이다.

[0004] 말기신부전증은 근본적으로 치료가 되지 않는 대표적 비가역성 질환으로 유병률을 낮추기 위한 유일한 방법은 초기 만성 신장질환 단계에서 조기 진단 및 조기 치료를 통해 신기능 악화를 예방하는 것이다.

[0005] 현재 만성 신장질환 진단을 위해 흔히 사용되는 검사는 혈청내의 크레아티닌, 단백뇨 또는 초음파 등으로, 이런 검사 방법은 비특이적이고 민감도가 낮을 뿐만 아니라 요로, 방광질환, 감염, 발열, 운동 및 스트레스 상황에서도 양성으로 나타날 수 있어 정확한 진단을 위해서는 필수적으로 침습적인 방법인 조직검사를 수행하고 있다. 조직검사는 침습적 검사 방법으로 환자에게 고통을 야기하고, 입원을 해야하는 등 경제적 비용을 유발하며 출혈, 동-정맥루, 신적출, 심지어 사망까지 일으키는 등 다양한 합병증을 유발할 수 있다.

[0006] 당뇨병성 신증은 통상 신장 조직검사를 필요로 하지 않고 임상적 소견에 의해 진단되나 비당뇨병성 사구체질환은 원인질환에 따라 치료가 상이하고 예후에 차이를 보여 반드시 조직검사를 통한 확진을 요한다.

[0007] 전술한 바와 같이, 현재는 조직검사 이외에는 사구체질환을 진단하는 방법이 없다. 이에, 사구체질환의 조기진단 및 질병 특이적 비침습적 진단법의 개발은 사구체질환의 조기진단 및 조기치료를 신장 조직검사 등의 침습적 의료행위에 의한 부작용, 환자의 고통 및 경제적 비용 증가를 예방할 수 있을 뿐만 아니라 말기신부전증의 예방을 통해 국민 건강 및 보건에 이바지할 것이다.

[0008] 현재 단백뇨 또는 미세단백뇨를 측정함으로써 사구체 손상의 이상 유·무를 판단하고 있으며 이를 위한 키트를 역시 임상에 활용하고 있으나 이는 질환 특이적인 마커가 아닐 뿐만 아니라 위양성을 갖는 비율이 높다. 더구나 이러한 비특이적 진단법은 IgA 신증, 막성신증, 미세변화신증, 국소분절성사구체경화증 등과 같은 대표적 사구체질환을 감별할 수 없어 결국 침습적 신장 조직검사를 필요로 한다.

[0009] 이와 같이 각종 사구체질환에 특이적인 바이오마커를 개발하려는 노력은 지난 수십년간 계속되어 왔으나, 아직까지 만족할 만한 수준의 질병 특이적 바이오마커는 전무하므로, 이의 개발이 절실히 요구되어 진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 체액을 이용한 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물을 제공하는 데 있다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커의 검출방법을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 바이오마커를 포함하는 사구체질환 진단용 키트를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 상기 목적은, 검체로서 체액 중 소변을 이용한 비침습적 방법을 통하여 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0014] 상기 사구체질환은 IgA 신증(IgA nephropathy; IgAN), 국소분절성사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS), 미세변화신증(minimal change disease; MCD) 및 막성신증(membranous glomerulonephropathy; MGN)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0015] 본 발명의 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커 조성물은 바람직하게는 체액 유래 단백질이다. 상기 체액 유래 단백질은 서열번호 1 내지 서열번호 19의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상 단백질을 포함하는 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 체액 유래 단백질은 서열번호 9와 10, 서열번호 15와 16 및 서열번호 18의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상 단백질을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 본 발명은 상기 사구체질환 진단용 바이오마커에 특이적으로 결합하는 분자(항체)를 고체 기판 위에 고정시켜 단백질칩 형태의 진단용 키트를 제공한다. 상기 분자는 바이오마커에 특이적으로 결합하는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체일 수 있다. 본 발명에 포함된 여러 개의 바이오마커를 하나의 단백질칩 상에서 분석함으로써, 하나의 시료로 빠르게 다양한 사구체질환을 진단할 수 있다. 본 발명에서는 하기와 같은 특징을 제공한다.

[0017] 본 발명에서 단백질칩 상에 고정된 항체와 시료 속의 바이오마커를 검출하기 위한 분석방법은 방사선 면역측정법(radioimmunoassay; RIA), 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA), 화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay; CLIA) 등을 포함한다.

[0018] 본 발명은 상기 단백질칩을 이용하여 단백질칩 상에 고정된 항체와 결합가능한 바이오마커의 정성 분석 또는 정량 분석하는 방법을 제공한다. 임상검체 내에서 검출되는 바이오마커의 양에 따라서 다양한 사구체질환의 판독이 가능하기 때문에 상기 단백질칩은 수 ng ~ 수 μ g까지 검출 가능한 감도를 가진다. 하나의 시료로 다수의 질환을 검사할 수 있기 때문에 시간과 인력, 자원의 낭비를 막을 수 있으며, 사구체질환의 조기진단과 이를 통한 질병의 예방에 매우 효과적이다. 단백질칩에는 바이오마커를 인식할 수 있는 일차항체와 기질과의 반응에 의하여 발색하는 표지체가 접합된 이차항체 접합체, 발색반응할 발색기질 용액, 세척액, 효소반응 정지액을 포함할 수 있다. 또, 본 발명의 진단용 키트는 바람직하게는 검체로서 소변을 이용하는 것이다.

[0019] 본 발명의 비침습적 사구체질환 진단용 바이오마커는,

[0020] (a) 체액을 전처리한 후 체액 내 단백질을 농축하는 단계;

[0021] (b) 상기 농축된 단백질 시료 내의 고발현 단백질(high abundant protein)을 제거하는 단계;

[0022] (c) 고발현 단백질이 제거된 상기 단백질 시료를 탈염하는 단계;

[0023] (d) 탈염된 단백질 시료를 전기영동하여 단백체를 확인하고 펩타이드로 분해하는 단계; 및

[0024] (e) 분해된 펩타이드를 질량분석하여 단백질을 동정하는 단계;

[0025] 를 포함하는 바이오마커 검출방법을 통하여 획득하였다.

[0026] 상기 체액은 바람직하게는 소변을 사용하는 것을 특징으로 한다.

[0027] 본 발명의 진단용 바이오마커를 검출하기 위하여, 상기 단계 (a)에서 단백질의 농축은 10 kDa 이하를 통과시키는 한외여과막을, 단계 (b)의 고발현 단백질을 제거하기 위하여 High performance liquid chromatography system(HPLC)과 Multiple affinity removal column system(MARCS)을, 단계 (c)의 탈염은 PD MiniTrap G-25를 사용할 수 있다. 또한, 상기 단계 (d)에서 펩타이드로 분해는 효소를 사용하여 겔 내부 분해(in-gel digestion) 방법을, 단계 (e)에서 질량분석은 LC-MS/MS를 이용할 수 있으며, 상기 단계 (e)에서 단백질의 동정은 단백질 데이터베이스와 연동된 검색엔진을 사용할 수 있다. 상기 바이오마커 검출 과정을 도 1에 도식화하였다.

발명의 효과

[0028] 본 발명에 따른 사구체질환 비침습적 진단용 바이오마커와 상기 바이오마커 검출방법을 통해, 사구체질환을 조기 진단하고 치료할 수 있는 기회를 제공함으로써, 말기신부전증으로의 발전을 막고, 말기신부전환자 투석에 소요되는 막대한 국민건강보험료 지출을 줄이고 환자의 삶의 질 향상에 기여할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 체액으로부터 사구체질환 진단용 바이오마커의 검출 과정을 도식적으로 나타낸다.

도 2는 체액에서 검출된 단백질을 시각적으로 그룹화 처리한 결과를 나타낸다.

도 3은 각 질환별로 체액에서 검출된 단백질 전체에 대하여 유전자 기능분석 (Gene Ontology)을 통해 처리한 결과를 나타낸다.

도 4는 선정된 사구체질환 진단용 바이오마커를 western blotting 기법으로 검증한 결과를 나타낸다.

도 5는 선정된 사구체질환 진단용 바이오마커를 ELISA 기법으로 검증한 유효성 검증결과를 나타낸다.

도 6은 ELISA 결과를 ROC curve 분석법으로 각 질환에 검출 특이도와 민감도 검증 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하, 본 발명의 구체적인 내용을 실시예를 통하여 상세히 설명하고자 하지만, 본 발명의 권리범위는 이들 예에만 한정되는 것은 아니다.

[0031] 실시예 1: 소변 검체의 전처리 및 단백질 농축

[0032] IRB(Institutional Review Board, 임상시험심사위원회) 동의서를 받은 사구체질환 환자로부터 조직검사 수행 전 획득한 소변을 하기와 같은 방법으로 전처리하였다. 환자의 소변을 상온에서 3000 xg로 20 분간 원심분리한 후, 상등액을 취한 뒤 상기 상등액 9 ml에 1 M Tris(pH 7.0) 용액 1 ml를 첨가하여 -80℃에서 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 소변을 상온에서 해동하여 소변 내의 크레아티닌은 크레아티닌 정량법(Creatinine assay)을, 단백질은 단백질 정량법(Bradford assay)을 이용하여 측정하였다. 전처리된 환자의 소변을 크레아티닌 30 mg/dL로 보정하여 10 ml을 만든 후, 10 kDa 이하의 분자를 통과시키는 한외여과막을 사용하여 3000 xg 400 μ l로 농축하였다.

[0033] 실시예 2: 소변 검체 내의 고발현 단백질(high abundant protein) 제거

[0034] 상기 실시예 1에서 농축한 단백질 시료 내의 고발현 단백질인 혈장 단백질을 High performance liquid chromatography system(HPLC)과 Agilent사의 Multiple affinity removal column system(MARCS)을 사용하여 제거하였다. 혈장 단백질이 제거된 시료를 진공건조기(vacuum dryer)에서 건조시킨 후, GE healthcare 사의 탈염 시스템 PD MiniTrap G-25를 사용하여 시료 내의 염을 제거하였다. 탈염 후 진공건조기에서 시료를 건조시켰다.

[0035] 실시예 3: 소변 검체 내의 단백질의 분석시료 제조

[0036] 상기 실시예 2에서 건조된 단백질 시료를 100 μ l의 1X 전기영동 샘플로딩버퍼(RSB)에 섞은 후 단백질 전기영동(SDS-PAGE) 방법을 이용하여 10% 겔에서 전개하여 소변 단백체를 탈염하고 단백질 염색법(Coomassie Brilliant Blue G250)을 통해 단백체를 확인하였다.

[0037] 실시예 4: 소변 검체 내의 단백질 단백질의 펩타이드 시료 제조

[0038] 상기 실시예 3에서 겔에 염색된 소변 단백질을 잘라내어 디티오트레이톨(Dithiothreitol : DTT, 10 mg/ml)을 넣고, 60℃에서 1시간 동안 반응시켜 단백질 내의 시스테인(Cysteine)부위에 있는 이황화결합(disulfide bond)이 환원되어 단백질이 변성(denaturation)되도록 한 후, 환원된 시스테인 부위는 아이오도아세트아마이드(Iodoacetamide : IAA, 5 mg/ml) 알킬화 시약으로 상온에서 차광시켜 1시간 동안 반응하여 환원된 시스테인 부위의 이황화결합을 차단(blocking)시켰다. 상기 반응 후 단백질 가수분해 효소인 트립신(Trypsin)을 사용하여 37℃에서 18시간 동안 반응시켜 단백질을 펩타이드로 가수분해하였다. 상기 가수분해된 펩타이드는 진공건조기(vacuum dryer)에서 건조시킨 후, 분석용 버퍼(2% ACN, 0.1 FA in water) 100 μ l에 녹였다. 분석용 버퍼에 녹인 펩타이드에서 탈염을 하기 위해 Harvard apparatus 사의 C-18 Macro spin column을 사용하여 염을 제거하였다.

[0039] 실시예 5: 소변 단백질 단백질의 펩타이드 분석

[0040] 상기 실시예 3 및 4의 시료 제조과정에서 제조된 시료들의 분리 및 분석을 위하여 Agilent사의 nanoLC system과 질량분석기인 Q-TOF를 사용하여 NanoLC-ESI-MS/MS를 수행하였다. 각각의 시료를 3 μ l씩 동량 주입하였다. 주입된 시료는 Chipcube내의 C18 column에 의하여 펩타이드의 특성에 따라 분리되고, 각 시간대에 나오는 시료 내의

펩타이드들은 질량분석기를 통하여 m/z 값으로 검출된다.

실시에 6: 소변 단백질의 동정(정성 및 정량 분석)

상기 실시예 5에서 얻어진 질량분석결과를 취합하여 단백질 데이터베이스 (Uniprot DB)와 연동된 Spectrum mill software를 이용하여 단백질을 동정하였다. Spectrum mill software는 보고된 펩타이드(서열 태그 길이>1)를 가스의 충돌을 통해 분해한 아미노산의 파편 길이의 차이를 구하여 펩타이드를 확인하여 확실하지 않은 펩타이드를 제외할 수 있는 필터로서의 기능을 가지고 있다. 이렇게 각각 얻어진 MS/MS spectrum은 다음과 같은 검색 파라미터를 이용하여 단백질 동정에 사용되었다. 검색파라미터는 고정된 값으로 시스테인의 carbamidometylation을 포함하며, 유동적인 값으로 메티오닌의 oxidation을 포함한다. 추출된 MS spectra 범위는 300-4000 dalton 사이에 존재하면서 전자 값이 +5를 넘지 않게 고정하였으며, MS spectrum의 오차범위는 $\pm 20\text{ppm}$, MS/MS spectrum의 오차범위는 $\pm 0.5\text{Da}$ 를 사용하였다. 분석된 단백질 MS/MS spectrum의 검증에는 score 및 SPI(scored peak intensity)를 이용하여 검증하였다. Score는 정확하게 맞는 MS/MS spectrum의 peak값을 하나의 포인트로 설정하여 하나의 펩타이드에 있는 각각의 matched peak 값을 나타낸 것이며, SPI는 데이터베이스의 spectrum peak 값과 일치하는 분석된 데이터의 spectrum peak의 intensity가 전체 intensity에서 차지하는 백분율이다. 검증에 사용된 score 값은 20이상이며 SPI % 는 70% 이상을 사용하였다. LC/MS/MS 기법을 이용하여 분석된 소변 단백질 동정 결과는 209개의 단백질 리스트로 하기 표 1 내지 표 12에 나타내었다. Accession은 단백질 데이터베이스인 Uniprot의 protein accession ID를, Gene symbol은 유전자 이름을 의미하고, 각 질환별 (FSGS, MCD, MGN) 4개 환자군의 소변에서 검출된 단백질에 해당하는 펩타이드의 수와 그 intensity를 구해 log2로 변환한 상대적인 양을 의미한다.

표 1

Protein name	Gene Symbol	Accession	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Serum albumin	ALB	P02768	24	0	0	19	28	32	27	16	0	0	0	0
Complement C4-B	C4B	P0COL5	27	21	21	24	28	20	0	24	20	0	25	0
Keratin, type I cytoskeletal 10	KRT10	P13645	0	0	30	22	0	0	21	0	0	20	0	24
Ceruloplasmin	CP	P00450	26	25	26	24	27	24	25	28	25	25	29	26
Vitamin D-binding protein	GC	P02774	28	20	26	26	30	27	25	28	0	0	25	23
Keratin, type II cytoskeletal 1	KRT1	P04264	19	24	30	25	18	20	25	18	0	24	0	25
Alpha-1-antitrypsin	SERPINA1	P01009	31	23	0	0	19	25	24	30	0	0	0	0
Afamin	AFM	P43652	22	27	25	25	26	23	28	26	22	26	0	27
Alpha-1-antichymotrypsin	SERPINA3	P01011	28	26	26	26	28	25	28	28	20	26	29	27
Antithrombin-III	SERPINC1	P01008	27	20	19	23	26	17	20	28	0	17	25	0
Hemopexin	HPX	P02790	28	23	25	27	29	22	20	27	16	21	28	23
Zinc-alpha-2-glycoprotein	AZGP1	P25311	24	28	27	26	26	24	29	26	24	28	0	29
Hemoglobin subunit beta	HBB	P68871	0	20	0	21	0	0	0	0	31	28	0	0
Prothrombin	F2	P00734	24	0	20	22	26	21	0	27	0	0	27	0
Alpha-1B-glycoprotein	A1BG	P04217	28	28	25	26	28	26	29	29	25	28	29	28
Kininogen-1	KNG1	P01042	25	25	23	24	27	14	24	23	14	25	0	0
Complement C3	C3	P01024	25	18	20	21	27	0	0	22	0	20	24	0
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4	ITI4	Q14624	24	22	22	22	25	20	20	23	18	20	25	0
Protein AMBP	AMBP	P02760	25	28	28	30	28	25	27	28	24	28	26	24
Serotransferrin	TF	P02787	0	0	0	0	0	22	0	24	0	18	0	0

N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase	PGLYRP2	Q96PD5	21	22	21	20	26	19	21	24	19	0	0	0
Hemoglobin subunit alpha	HBA1	P69905	0	0	0	0	0	0	0	0	31	27	0	0
Complement factor B	CFB	P00751	24	0	0	23	23	0	0	17	15	0	26	0
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2	ITI2	P19823	24	0	0	19	24	20	0	24	0	0	0	23
Beta-2-glycoprotein 1	APOH	P02749	24	19	19	20	26	0	0	0	13	0	0	22

표 2

[0044]

Protein name	Gene Symbol	Accession	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	LRG1	P02750	24	22	24	19	23	21	22	25	20	20	25	26
Alpha-2-HS-glycoprotein	AHSG	P02765	25	21	24	25	26	22	19	24	20	21	0	24
Retinol-binding protein 4	RBP4	P02753	23	0	22	24	27	0	0	21	0	0	28	0
Angiotensinogen	AGT	P01019	25	0	23	22	27	23	0	25	0	0	20	0
Uromodulin	UMOD	P07911	0	23	0	22	0	0	20	0	0	24	25	23
Complement component C9	C9	P02748	24	0	0	21	23	17	0	24	0	0	0	0
Monocyte differentiation antigen CD14	CD14	P08571	21	22	22	22	24	17	21	24	0	23	0	0
Thyroxine-binding globulin	SERPINA7	P05543	22	23	22	0	20	0	22	25	21	21	27	26
Corticosteroid-binding globulin	SERPINA6	P08185	0	21	0	20	20	20	23	24	0	23	26	0
Fibrinogen beta chain	FGB	P02675	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein	HSPG2	P98160	0	0	24	24	18	0	0	0	0	22	0	0
Alpha-1-acid glycoprotein 1	ORM1	P02763	27	0	0	0	24	23	20	0	0	0	22	0
Pigment epithelium-derived factor	SERPINF1	P36955	24	0	18	0	23	0	0	20	0	0	0	0
Gelsolin	GSN	P06396	0	0	23	24	0	0	0	0	0	19	22	0
Plasma serine protease inhibitor	SERPINA5	P05154	18	0	0	0	18	0	22	18	15	24	0	23
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	0	22	19	0	0	0	0	0	24	19	0	0
Prostaglandin-H2 D-isomerase	PTGDS	P41222	21	27	26	27	24	0	26	23	20	27	0	26
Vitronectin	VTN	P04004	25	0	20	0	24	0	0	20	0	0	0	0
Complement factor I	CFI	P05156	23	0	0	0	23	0	0	0	0	0	24	0

표 3

[0045]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Trypsin		P00761	22	31	29	31	24	19	30	23	22	31	0	0
Apolipoprotein A-IV	APOA4	P06727	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrinogen gamma chain	FGG	P02679	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
Beta-2-microglobulin	B2M	P61769	22	21	0	25	22	0	0	0	0	21	22	0
Desmoplakin	DSP	P15924	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Glutathioneroxidase 3	GPX3	P22352	0	0	17	0	23	0	20	23	0	0	25	22
N-acetylglucosamine-6-sulfatase	GNS	P15586	0	22	19	0	0	0	22	0	0	21	0	0
Mannan-binding lectin serine protease 2	MASP2	O00187	0	0	0	0	0	0	0	0	18	23	0	0
Lumican	LUM	P51884	22	0	20	0	23	0	0	24	0	0	0	0
Plasma protease C1 inhibitor	SERPING1	P05155	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cadherin-1	CDH1	P12830	0	0	0	21	0	0	0	0	0	22	0	0
Keratin, type I cytoskeletal 9	KRT9	P35527	0	20	27	21	0	0	20	0	0	21	0	24
Ganglioside GM2 activator	GM2A	P17900	0	22	22	22	0	0	21	0	0	23	0	25
Biotinidase	BTD	P43251	0	21	0	0	21	19	23	22	0	21	26	0
Lipopolysaccharide-binding protein	LBP	P18428	22	0	0	0	18	0	0	0	0	0	24	0
Lithostathine-1-alpha	REG1A	P05451	0	18	22	22	0	0	0	0	0	21	0	0
Alpha-N-acetylglucosaminidase	NAGLU	P54802	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	23
Complement C1r subcomponent-like protein	C1RL	Q9NZP8	0	21	0	0	0	0	19	0	0	20	0	25
60 kDa heat shock protein, mitochondrial	HSPD1	P10809	20	24	21	23	0	0	19	0	0	20	0	23
CD59 glycoprotein	CD59	P13987	0	23	22	25	0	0	21	0	0	25	0	26

표 4

[0046]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Polymeric immunoglobulin receptor	PIGR	P01833	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	25	0
Complement C2	C2	Q8SQ75	20	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0
Complement factor D	CFD	P00746	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	25	0
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3	ITI3	Q06033	0	0	0	0	20	0	19	0	0	0	25	0
Alpha-amylase 1	AMY1A	P04745	0	0	0	19	0	0	0	0	0	21	0	22
CD44 antigen	CD44	P16070	0	20	0	19	0	0	18	0	0	20	24	22
Heparin cofactor 2	SERPIND1	P05546	19	0	0	0	20	0	0	0	0	0	25	0

Catalase	CAT	Q216W4	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0
Peroxiredoxin-2	PRDX2	P32119	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0
Filaggrin-2	FLG2	Q5D862	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	GAPDH	P04406	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex hormone-binding globulin	SHBG	P04278	0	0	0	0	21	0	0	20	0	0	0	0
Cathepsin Z	CTSZ	Q9UBR2	0	20	0	19	0	0	0	0	0	20	0	0
Alpha-2-antiplasmin	SERPINF2	P08697	22	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0
Cathepsin D	CTSD	P07339	0	19	0	0	20	0	19	0	0	0	0	0
Non-secretory ribonuclease	RNASE2	P47782	0	20	24	22	0	0	0	0	0	23	0	0
Maltase-glucoamylase, intestinal	MGAM	O43451	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0
Titin	TTN	Q8WZ42	0	0	21	18	0	0	22	20	21	0	0	0
Keratin, type 1 cytoskeletal 11	krt11	Q5K2P6	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vesicular integral-membrane protein VIP36	LMAN2	Q12907	0	20	0	22	0	0	0	0	0	21	0	24

표 5

[0047]

Protein name	Gene Symbol	Accession	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Collagen alpha-1(VI) chain	COL6A1	P12109	0	0	0	0	0	0	18	0	0	19	0	23
Di-N-acetylchitinase	CTBS	Q01459	0	18	0	0	0	0	19	0	0	20	0	23
Complement C5	C5	P01031	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0
Hemoglobin subunit beta	HBB	Q2KPA4	0	0	0	0	0	0	0	0	25	20	0	0
Hemoglobin subunit gamma-1	HBG1	Q28779	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0	0
Kallikrein-1	KLK1	P06870	0	20	0	0	0	0	21	0	0	22	0	25
Cysteine-rich secretory protein 3	CRISP3	P54108	0	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	23
Complement component C6	C6	P61135	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic trypsin inhibitor		P00974	0	23	22	23	0	0	21	0	0	24	0	0
High-molecular weight cobalt-containing nitrile hydratase subunit alpha	nhhA	P21219	0	21	0	20	0	0	20	0	0	20	0	0
Endonuclease domain-containing 1 protein	ENDOD1	O94919	0	21	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Complement factor H	CFH	P08603	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Hepatocyte growth factor activator	HGFAC	Q04756	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0	22
Clusterin	CLU	P10909	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulin-like growth factor-binding protein 7	IGFBP7	Q16270	0	0	0	0	0	0	20	0	12	20	0	0
Ferritin light chain	FTL	P02792	0	23	19	0	0	0	0	0	0	22	0	0
Protein piccolo	PCLO	Q9Y6V0	0	19	0	19	0	0	18	20	0	19	0	22
Nesprin-1	SYNE1	Q8NF91	0	19	0	22	0	0	18	0	0	19	0	22

표 6

Protein name	Gene Symbol	Access-ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Serine/arginine repetitive matrix protein 2	Srrm2	Q8BT18	0	0	20	24	0	0	24	0	0	23	0	0
Complement decay-accelerating factor	CD55	P08174	0	20	0	21	0	0	0	0	0	21	0	0
Cystatin-M	CST6	Q15828	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0
Keratin, type I cytoskeletal 18	krt18	O57611	0	0	25	0	0	0	20	0	0	0	0	0
Protein AMBP	AMBP	Q62577	15	18	0	21	15	13	0	17	0	18	0	0
Lysosomal protective protein	CTSA	P10619	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	0	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0
Alanine--tRNA ligase	alaS	O67323	19	0	0	0	0	0	0	19	0	20	0	0
Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1	ITI1H1	P19827	19	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
Agrin	AGRN	O00468	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	23
Alpha-S1-casein	CSN1S1	P02662	0	0	0	17	0	0	19	0	0	20	0	0
Complement component C7	C7	Q5RAD0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	25	0
Cadherin-like protein 26	CDH26	Q8IXH8	19	23	22	23	18	0	24	18	0	22	0	0
Dipeptidylptidase 4	DPP4	P27487	0	19	0	0	0	0	19	0	0	20	0	0
Alpha-1-antitrypsin S		P22325	22	20	0	0	0	0	21	26	0	0	0	0
Origin recognition complex subunit 2	ORC2	A6QNM3	0	20	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0
Beta-casein	CSN2	P02666	0	0	0	0	0	0	19	0	0	20	0	0
Poliovirus receptor	PVR	P15151	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0	0	22

표 7

[0049]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Uncharacterized protein RT0031	RT0031	Q68XX3	22	23	21	22	0	0	24	0	0	23	0	0
Chaperone protein DnaK	dnaK	A0LWS7	0	21	0	20	13	0	0	16	0	0	0	0
Isoform 2 of Prostatic acid phosphatase	ACPP	P15309-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24
Lactotransferrin	LTF	P02788	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Mitochondrial respiratory chain complexes assembly protein AFG3	AFG3	P39925	0	0	0	20	22	0	0	0	0	0	0	0
UvrABC system protein C	uvrC	B7J223	0	0	21	0	0	0	19	0	0	0	0	0
Cystatin-C	CST3	P01034	21	20	0	0	0	0	19	0	0	20	0	24
Insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile subunit	IGFALS	002833	0	23	21	21	0	0	23	0	0	0	0	0
Kinetochore-associated protein 1	Kntc1	Q8C3Y4	0	0	0	0	0	20	0	17	0	0	0	0
Extracellular superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD3	P08294	0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BTB/POZ domain-containing protein 7	BTBD7	Q9P203	0	0	21	0	0	0	21	16	14	0	0	0
Peptidoglycan recognition protein 1	PGLYRP1	075594	0	20	0	21	0	0	0	0	0	20	0	23
Complement component C8 alpha chain	C8A	P07357	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0
NADP-dependent malic enzyme	2 SV	P34105	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0

표 8

[0050]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
(Dimethylallyl) adenosine tRNA methyltransferase MiaB	miaB	Q1CUN4	0	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0
Histone acetyltransferase Tip60	Tip60	Q960X4	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1	PIK3IP1	Q96FE7	0	20	0	20	0	0	0	0	0	20	0	23
Ribonuclease pancreatic	RNASE1	G3V357	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23

Triosephosphate isomerase	TPI1	P60174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
Endothelial protein C receptor	PROCR	Q9UNN8	0	0	19	0	0	0	18	0	0	19	0	22
Wee1-like protein kinase 2	wee2	A4QNA8	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0
Major capsid protein	UL19	P89442	0	0	21	0	0	0	20	18	0	0	0	0
Carboxypeptidase N catalytic chain	CPN1	P15169	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Zinc finger protein 26	Zfp26	P10076	0	0	0	0	0	0	0	0	19	21	0	0
Cartilage acidic protein 1	CRTAC1	Q9NQ79	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	20	0
3-isopropylmalate dehydratase large subunit	leuC	B7GH21	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular cell adhesion protein 1	Vcam1	P29533	0	20	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0
Ferritin heavy chain (Fragment)	FTH1	E9PPQ4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23
Hemoglobin subunit alpha	HBA	P02000	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0

표 9

[0051]

Protein name	Gene Symbol	Accession	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Desmoglein-1	DSG1	Q02413	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Putative F-box protein At3g58950	At3g58950	Q9LXQ7	0	0	20	0	0	0	0	0	0	19	0	0
Alstrom syndrome protein 1 homolog	Alms1	Q8K4E0	0	0	0	0	0	13	0	0	20	0	0	0
7-cyano-7-deaza guanine tRNA-ribosyltransferase	tgtA	O29667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0
Pentafunctional AROM polypeptide	ARO1	C7GIN5	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0
Replication protein 1a	ORF1a	Q83943	0	17	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0
Pheromone-processing carboxypeptidase KEX1	KEX1	A6QX86	0	0	22	20	0	0	0	0	0	21	0	0
Complement factor H-related protein 1	CFHR1	Q03591	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anthraniolate synthase	trpE(G)	P50872	0	26	25	26	0	0	25	0	0	25	0	0

Superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD1	P00441	0	20	0	19	0	0	20	0	0	20	0	0
Catalase	Cat	P24270	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0
Isoleucine--tRNA ligase	ileS	P46214	0	21	0	20	0	0	20	0	0	21	0	0
Carbon monoxide dehydrogenase	cooS	Q8TXX3	0	0	21	0	23	0	0	0	0	0	0	0
Isopentenyl-diphosphate Delta-isomerase	idi	Q8KP37	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenylate kinase isoenzyme 6	TAF9	Q9Y3D8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	31

표 10

[0052]

Protein name	Gene Symbol	Accession	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Peptidase inhibitor 16	PI16	Q6UXB8	0	0	0	19	0	0	0	0	0	19	0	0
2-nonaprenyl-3-methyl-6-methoxy-1,4-benzoquinol hydroxylase	coq7	Q4FRJ8	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0
Protein Shroom3	SHROOM3	Q8TF72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21
tRNA dimethylallyltransferase 2	miaA2	A1AU18	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nautilin-63 (Fragments)		P86702	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ATP-dependent Clp protease ATP-binding subunit ClpX	clpX	B1XN45	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
28S ribosomal protein S22, mitochondrial	MRPS22	P82650	0	19	19	0	0	0	19	0	0	20	0	0
Terpenoid synthase 28	TPS28	Q9C748	0	0	0	24	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemoglobin subunit beta-S/F		P07410	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0
Ephrin type-A receptor 2	EPHA2	P29317	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
DNA polymerase IV	dinB	Q8XZ19	0	21	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0
ATP-dependent helicase SGS1	SGS1	P35187	0	21	21	21	0	0	0	0	0	22	0	0
Probable metal-nicotianamine transporter YSL13	YSL13	Q7XKF4	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0
Oleoyl-acyl carrier protein thioesterase, chloroplastic (Fragment)	FATA	Q42712	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Uncharacterized protein MJ0781	MJ0781	Q58191	0	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0

표 11

[0053]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Phenylalanine ammonia-lyase G1	PALG1	P45731	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0
Thioredoxin	TXN	Q5R9M3	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyruvate dehydrogenase E1 component subunit beta, mitochondrial	pdhB	Q86HX0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0
Apoptosis-inducing factor 2	aifm2	Q6GLW8	0	26	24	25	19	0	27	19	16	26	0	0
Translation initiation factor IF-2	infB	Q6AJY4	0	22	0	20	21	0	23	22	0	22	0	0
Auxin-responsive protein IAA18	IAA18	O24408	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ankyrin repeat domain-containing protein SOWAHC	SOWAHC	Q53LP3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24
Sulfate adenylyltransferase subunit 2	cysD	Q0ALV0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Ankyrin repeat, SAM and basic leucine zipper domain-containing protein 1	ASZ1	Q2QLG0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Importin-8	IPO8	O15397	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Betaine aldehyde dehydrogenase	betB	B2TCJ9	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0
Homeobox protein Hox-B4a	hoxb4a	O13074	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0
Synaptotagmin-like protein 2	SYTL2	A6QP06	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dystonin	DST	E7ERU0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25
Beta-microseminoprotein	MSMB	P08118	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22

표 12

[0054]

Protein name	Gene Symbol	Access -ion	FSGS				MCD				MGN			
			#278	#398	#543	#555	#115	#118	#227	#494	#104	#106	#26	#93
Annexin A1	Anxa1	P07150	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0
Respiratory burst oxidase homolog protein E	RBOHE	O81211	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caspase-14	CASP14	P31944	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Elongation factor 1-alpha (Fragment)	TEF1	Q08046	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
Alanine--tRNA ligase	alaS	B0S104	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase	murC	B1XYR4	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0
Azurin		P34097	0	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0

Coatomer subunit gamma	SEC21	P32074	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0
Probable chorismate--pyruvate lyase	ubiC	Q47AZ9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Protein YIPF3	YIPF3	Q5F384	0	22	22	0	0	0	0	0	0	21	0	0
Anamorsin-B	ciapin1-2	COHBG1	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
Aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln)amidotransferase subunit B	gatB	O27341	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	0	0
2-phospho-L-lactate guanylyltransferase	cofC	D4GVD5	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0
Lipoyl synthase, chloroplastic	LIP1P	C5XKZ1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0
Galectin-3-binding protein	LGALS3BP	Q08380	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0

실시예 7: 소변 단백질 그룹화 분석

상기 실시예 6에서 얻어진 정량분석결과를 토대로 각각의 단백질 발현 패턴이 질환별로 그룹화되는지 알아보기 위해 그룹화 분석(Hierarchical clustering analysis)을 수행하였다. 정량분석 결과를 로그로 치환하여 Stanford 대학에서 개발한 Cluster 3.0으로 그룹화 분석을 수행하고, 그 결과를 Gene Tree view라는 프로그램을 통해 시각화하였다. 시각화된 분석결과는 도 2에 나타내었고, 질병 특이적인 protein group이 있음을 확인하였다.

실시예 8: 소변 단백질 단백질의 유전자 온톨로지 분석

상기 실시예 6에서 얻어진 정성분석결과를 엑셀(Excel, Microsoft)로 추출한 후, 추출한 결과를 정리하여 각 질환별 소변 단백질의 유전자 온톨로지 분석(Gene Ontology)을 수행하였다. 그 결과, 도 3에서 보는 바와 같이 분자적 기능(Molecular function), 세포의 구조(Cellular component), 생물학적 처리(Biological process)와 단백질 분류(Protein class)에서는 큰 차이를 보이지 않았다.

실시예 9: 발굴된 바이오마커의 유효성 확인을 위한 검증분석

상기 실시예 6에서 얻어진 단백질 중 단백질 발현량이 각 질환과 유의적 차이 ($p < 0.05$)를 나타내는 단백질 바이오마커를 선별하여 하기 표 13에 나타내었다. 표 13의 바이오마커 후보 단백질은 주로 혈액, 간, 신장 등에서 발현되는 단백질들로 알려져 있다.

표 13

서열 번호	Protein name	Accession	Gene Symbol	p value(t-test)		
				FSGS vs MCD	FSGS vs MGN	MCD vs MGN
1	60 kDa heat shock protein, mitochondrial	P10809	HSPD1	0.01	0.05	0.26
2	Non-secretory ribonuclease	P47782	RNASE2	0.02	0.12	0.15
3	ATP-dependent helicase SGS1	P35187	SGS1	0.03	0.14	0.17
4	Insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile subunit	O02833	IGFALS	0.13	0.02	0.17
5	Replication protein 1a	Q83943	ORF1a	0.07	0.07	
6	Lithostathine-1-alpha	P05451	REG1A	0.02	0.12	0.17
7	Kinetochore-associated protein 1	Q8C3Y4	Kntc1	0.07	-	0.07
8	Sex hormone-binding globulin	P04278	SHBG	0.07	-	0.07

9	Alpha-1-antitrypsin	P01009	SERPINA1	0.11	0.07	0.00
10	Complement component C9	P02748	C9	0.30	0.07	0.02
11	Mannan-binding lectin serine protease 2	O00187	MASP2	-	0.07	0.07
12	Zinc finger protein 26	P10076	Zfp26	-	0.07	0.07
13	Adenylate kinase isoenzyme 6	Q9Y3D8	TAF9	-	0.07	0.07
14	Alpha-N-acetylglucosaminidase	P54802	NAGLU	-	0.07	0.07
15	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase	Q96PD5	PGLYRP2	0.40	0.04	0.03
16	Monocyte differentiation antigen CD14	P08571	CD14	0.48	0.03	0.04
17	Cadherin-like protein 26	Q8IXH8	CDH26	0.28	0.05	0.14
18	Angiotensinogen	P01019	AGT	0.41	0.06	0.05
19	Gelsolin	P06396	GSN	0.04	0.33	0.07

[0062]

질량분석결과의 검증을 위해 상기 실시예 3에서 질량분석에 사용된 시료로 western blotting을 하기와 같이 수행하였다. 임상시료를 10% SDS-PAGE에서 분리한 후, 니트로셀룰로즈 막으로 전이(transfer)시켰다. 전이된 막을 5% 탈지분유가 용해된 TBST(Tris buffered saline tween20)로 상온에서 1시간 동안 반응시켜 비특이적인 결합을 블로킹하고, 이어 1차 항체 anti-human C9(Abfrontier), anti-human CD14(Abnova), anti-human SERPINA1(Abnova), anti-human AGT(Millipore), anti-human PGLYRP2(Abnova)를 각각 5% 탈지분유가 용해된 TBST에 1:100으로 희석하여 상기 블로킹된 니트로셀룰로즈 막과 함께 냉장에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 이후 1:1000 으로 희석한 2차 항체 anti-rabbit IgG:HRP(Thermo scientific) 또는 anti-mouse IgG:HRP(Enzo lifescience)를 상온에서 2시간 동안 반응시킨 뒤, ECL(Enhanced chemiluminescence, Pierce)를 반응시켜 암실에서 x-ray 필름에 감광시켰다. 그 결과 도 4에 나타낸 바와 같이, 신장질환 특이적인 발현 패턴이 있음을 확인하였다.

[0063]

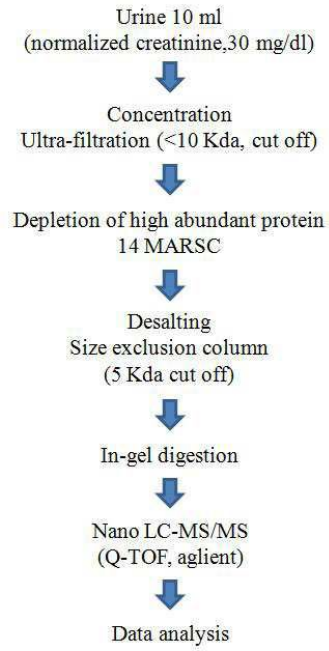
또한, 바이오마커로서 유효성을 평가하기 위해 C9(abcam), CD14(Raybiotech), SERPINA1(abcam), AGT(USCNK), PGLYRP2(USCNK) ELISA kit을 사용하여 보다 많은 임상시료 즉, 실시예 1에서 생검 전 획득한 다수의 환자 소변을 임상시료로 이용하여 분석하였다. 각 임상시료는 PBS에 1:100 ~ 1:2000으로 희석하여 반응시켰고 그 결과 도 5에 나타내었다. 각 분석 결과 MCD군에서 C9, CD14, SERPINA1이 유의적으로 높은 발현을 보이고, IgAN군은 정상군과 비슷하게 적은 양의 발현을 보였으며, FSGS와 MGN은 모든 실험에서 비슷한 양상을 보였다. 각 질환 특이적인 발현양상을 보이고 있으며, 이는 질환 특이적 마커로서의 사용가능성을 제시한다.

[0064]

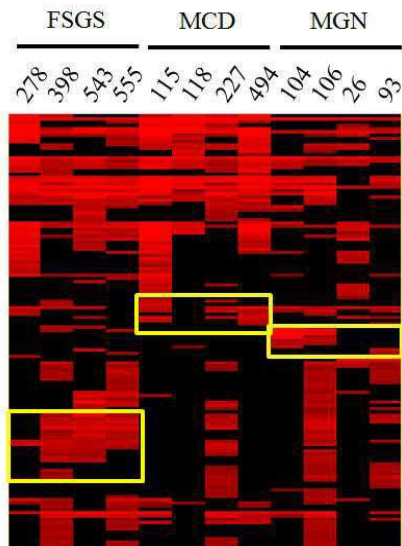
나아가, ROC (Receiver Operating Characteristic) curve 분석을 통해 선정된 바이오마커들이 각 질병을 진단하는데 있어서 민감도와 특이도를 나타내는지 분석하였고, 그 결과를 도 6에 나타내었다. ELISA 유효성검사를 통해 검증된 C9, CD14, SERPINA1, AGT를 조합하여 분석한 결과 MCD와 MGN, MCD와 IgAN, MCD와 FSGS 질환을 임상적으로 구별하는데 있어서 높은 민감도와 특이도를 보였다.

도면

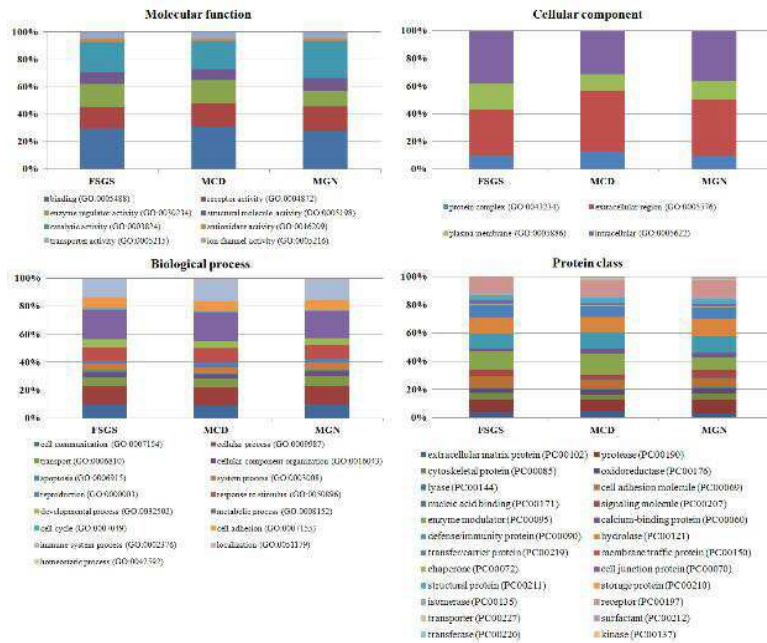
도면1



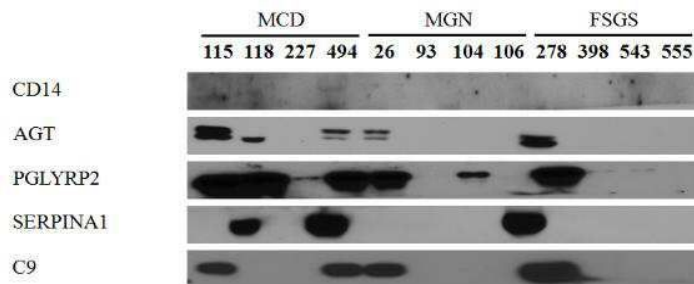
도면2



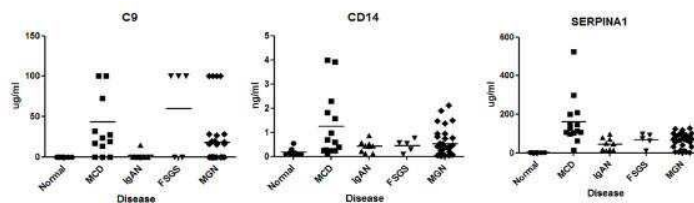
도면3



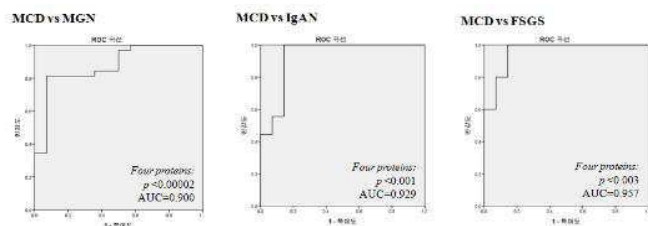
도면4



도면5



도면6



서열목록

<110> BMvitek Co., Ltd

University-Industry Cooperation Group of Kyung Hee University

<120> Biomarker for non-invasive diagnosis of glomerular diseases and
method for detecting the same

<130> P2014-0044

<160> 19

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 573

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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 80

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

145 150 155 160

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	240

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> 2

<211> 161

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Val Pro Lys Leu Phe Thr Ser Gln Ile Cys Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala Val Glu Gly Ser Leu His Val Lys Pro Pro Gln Phe
 20 25 30
 Thr Trp Ala Gln Trp Phe Glu Thr Gln His Ile Asn Met Thr Ser Gln
 35 40 45

Gln Cys Thr Asn Ala Met Arg Val Ile Asn Asn Tyr Gln Arg Arg Cys
50 55 60
Lys Asn Gln Asn Thr Phe Leu Leu Thr Thr Phe Ala Asn Val Val Asn
65 70 75 80
Val Cys Gly Asn Pro Asn Met Thr Cys Pro Ser Asn Lys Thr Arg Lys
85 90 95
Asn Cys His His Ser Gly Ser Gln Val Pro Leu Ile His Cys Asn Leu
100 105 110
Thr Thr Pro Ser Pro Gln Asn Ile Ser Asn Cys Arg Tyr Ala Gln Thr
115 120 125
Pro Ala Asn Met Phe Tyr Ile Val Ala Cys Asp Asn Arg Asp Gln Arg
130 135 140
Arg Asp Pro Pro Gln Tyr Pro Val Val Pro Val His Leu Asp Arg Ile
145 150 155 160

Ile

<210> 3

<211> 1447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

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

Pro Pro Val Ile Leu Lys Glu Gly Ala Pro His Ser Pro Ala Phe Pro

340 345 350
His Leu His Met Thr Ser Glu Glu Gln Asp Glu Leu Thr Arg Arg Arg
355 360 365
Asn Met Arg Ser Arg Glu Pro Val Asn Tyr Arg Ile Pro Asp Arg Asp
370 375 380
Asp Pro Phe Asp Tyr Val Met Gly Lys Ser Leu Arg Asp Asp Tyr Pro
385 390 395 400
Asp Val Glu Arg Glu Glu Asp Glu Leu Thr Met Glu Ala Glu Asp Asp
405 410 415

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

485 490 495
Gln Ser Val Pro Ser Asn Gly Gln Asn Gln Ile Gly Val Glu His Ile
500 505 510
Asp Leu Leu Glu Asp Asp Leu Glu Lys Asp Ala Ile Leu Asp Asp Ser
515 520 525
Met Ser Phe Ser Phe Gly Arg Gln His Met Pro Met Ser His Ser Asp
530 535 540
Leu Glu Leu Ile Asp Ser Glu Lys Glu Asn Glu Asp Phe Glu Glu Asp
545 550 555 560

Asn Asn Asn Asn Gly Ile Glu Tyr Leu Ser Asp Ser Asp Leu Glu Arg
565 570 575
Phe Asp Glu Glu Arg Glu Asn Arg Thr Gln Val Ala Asp Ile Gln Glu

580 585 590
 Leu Asp Asn Asp Leu Lys Ile Ile Thr Glu Arg Lys Leu Thr Gly Asp
 595 600 605
 Asn Glu His Pro Pro Pro Ser Trp Ser Pro Lys Ile Lys Arg Glu Lys
 610 615 620
 Ser Ser Val Ser Gln Lys Asp Glu Glu Asp Asp Phe Asp Asp Asp Phe

 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Asp Ile Val Ser Lys Ser Asn Leu Ser Ser Lys Thr Asn
 645 650 655
 Gly Pro Thr Tyr Pro Trp Ser Asp Glu Val Leu Tyr Arg Leu His Glu
 660 665 670
 Val Phe Lys Leu Pro Gly Phe Arg Pro Asn Gln Leu Glu Ala Val Asn
 675 680 685
 Ala Thr Leu Gln Gly Lys Asp Val Phe Val Leu Met Pro Thr Gly Gly
 690 695 700

 Gly Lys Ser Leu Cys Tyr Gln Leu Pro Ala Val Val Lys Ser Gly Lys
 705 710 715 720
 Thr His Gly Thr Thr Ile Val Ile Ser Pro Leu Ile Ser Leu Met Gln
 725 730 735
 Asp Gln Val Glu His Leu Leu Asn Lys Asn Ile Lys Ala Ser Met Phe
 740 745 750
 Ser Ser Arg Gly Thr Ala Glu Gln Arg Arg Gln Thr Phe Asn Leu Phe
 755 760 765
 Ile Asn Gly Leu Leu Asp Leu Val Tyr Ile Ser Pro Glu Met Ile Ser

 770 775 780
 Ala Ser Glu Gln Cys Lys Arg Ala Ile Ser Arg Leu Tyr Ala Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Leu Ala Arg Ile Val Val Asp Glu Ala His Cys Val Ser Asn Trp
 805 810 815
 Gly His Asp Phe Arg Pro Asp Tyr Lys Glu Leu Lys Phe Phe Lys Arg
 820 825 830
 Glu Tyr Pro Asp Ile Pro Met Ile Ala Leu Thr Ala Thr Ala Ser Glu

835	840	845
Gln Val Arg Met Asp Ile Ile His Asn Leu Glu Leu Lys Glu Pro Val		
850	855	860
Phe Leu Lys Gln Ser Phe Asn Arg Thr Asn Leu Tyr Tyr Glu Val Asn		
865	870	875
Lys Lys Thr Lys Asn Thr Ile Phe Glu Ile Cys Asp Ala Val Lys Ser		
885	890	895
Arg Phe Lys Asn Gln Thr Gly Ile Ile Tyr Cys His Ser Lys Lys Ser		
900	905	910
Cys Glu Gln Thr Ser Ala Gln Met Gln Arg Asn Gly Ile Lys Cys Ala		
915	920	925
Tyr Tyr His Ala Gly Met Glu Pro Asp Glu Arg Leu Ser Val Gln Lys		
930	935	940
Ala Trp Gln Ala Asp Glu Ile Gln Val Ile Cys Ala Thr Val Ala Phe		
945	950	955
Gly Met Gly Ile Asp Lys Pro Asp Val Arg Phe Val Tyr His Phe Thr		
965	970	975
Val Pro Arg Thr Leu Glu Gly Tyr Tyr Gln Glu Thr Gly Arg Ala Gly		
980	985	990
Arg Asp Gly Asn Tyr Ser Tyr Cys Ile Thr Tyr Phe Ser Phe Arg Asp		
995	1000	1005
Ile Arg Thr Met Gln Thr Met Ile Gln Lys Asp Lys Asn Leu Asp Arg		
1010	1015	1020
Glu Asn Lys Glu Lys His Leu Asn Lys Leu Gln Gln Val Met Ala Tyr		
1025	1030	1035
Cys Asp Asn Val Thr Asp Cys Arg Arg Lys Leu Val Leu Ser Tyr Phe		
1045	1050	1055
Asn Glu Asp Phe Asp Ser Lys Leu Cys His Lys Asn Cys Asp Asn Cys		
1060	1065	1070
Arg Asn Ser Ala Asn Val Ile Asn Glu Glu Arg Asp Val Thr Glu Pro		
1075	1080	1085

Ala Lys Lys Ile Val Lys Leu Val Glu Ser Ile Gln Asn Glu Arg Val
1090 1095 1100
Thr Ile Ile Tyr Cys Gln Asp Val Phe Lys Gly Ser Arg Ser Ser Lys
1105 1110 1115 1120
Ile Val Gln Ala Asn His Asp Thr Leu Glu Glu His Gly Ile Gly Lys
1125 1130 1135

Ser Met Gln Lys Ser Glu Ile Glu Arg Ile Phe Phe His Leu Ile Thr
1140 1145 1150
Ile Arg Val Leu Gln Glu Tyr Ser Ile Met Asn Asn Ser Gly Phe Ala
1155 1160 1165
Ser Ser Tyr Val Lys Val Gly Pro Asn Ala Lys Lys Leu Leu Thr Gly
1170 1175 1180
Lys Met Glu Ile Lys Met Gln Phe Thr Ile Ser Ala Pro Asn Ser Arg
1185 1190 1195 1200
Pro Ser Thr Ser Ser Ser Phe Gln Ala Asn Glu Asp Asn Ile Pro Val

1205 1210 1215
Ile Ala Gln Lys Ser Thr Thr Ile Gly Gly Asn Val Ala Ala Asn Pro
1220 1225 1230
Pro Arg Phe Ile Ser Ala Lys Glu His Leu Arg Ser Tyr Thr Tyr Gly
1235 1240 1245
Gly Ser Thr Met Gly Ser Ser His Pro Ile Thr Leu Lys Asn Thr Ser
1250 1255 1260
Asp Leu Arg Ser Thr Gln Glu Leu Asn Asn Leu Arg Met Thr Tyr Glu
1265 1270 1275 1280

Arg Leu Arg Glu Leu Ser Leu Asn Leu Gly Asn Arg Met Val Pro Pro
1285 1290 1295
Val Gly Asn Phe Met Pro Asp Ser Ile Leu Lys Lys Met Ala Ala Ile
1300 1305 1310
Leu Pro Met Asn Asp Ser Ala Phe Ala Thr Leu Gly Thr Val Glu Asp
1315 1320 1325
Lys Tyr Arg Arg Arg Phe Lys Tyr Phe Lys Ala Thr Ile Ala Asp Leu
1330 1335 1340

Ser Lys Lys Arg Ser Ser Glu Asp His Glu Lys Tyr Asp Thr Ile Leu

1345 1350 1355 1360

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

1365 1370 1375

Gln Ser Thr Gly Thr Lys Ser Lys Phe Phe Gly Ala Asn Leu Asn Glu

1380 1385 1390

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

1395 1400 1405

Pro Lys Asn Thr Thr Ser Ser Lys Ser Gly Thr Arg Ser Ile Ser Lys

1410 1415 1420

Ser Ser Lys Lys Ser Ala Asn Gly Arg Arg Gly Phe Arg Asn Tyr Arg

1425 1430 1435 1440

Gly His Tyr Arg Gly Arg Lys

1445

<210> 4

<211> 605

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Leu Arg Lys Gly Gly Leu Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ala Glu Gly Pro Ala Cys Pro Ala Thr Cys Ala Cys Ser

35 40 45

Tyr Asp Asp Glu Val Asn Glu Leu Ser Val Phe Cys Ser Ser Arg Asn

50 55 60

Leu Thr Arg Leu Pro Asp Gly Ile Pro Gly Gly Thr Gln Ala Leu Trp

65 70 75 80

Leu Asp Ser Asn Asn Leu Ser Ser Ile Pro Pro Ala Ala Phe Arg Asn

85 90 95

Leu Ser Ser Leu Ala Phe Leu Asn Leu Gln Gly Gly Gln Leu Gly Ser

100	105	110	
Leu Glu Pro Gln Ala Leu Leu Gly Leu Glu Asn Leu Cys His Leu His			
115	120	125	
Leu Glu Arg Asn Gln Leu Arg Ser Leu Ala Val Gly Thr Phe Ala Tyr			
130	135	140	
Thr Pro Ala Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Asn Asn Arg Leu Ser Arg			
145	150	155	160
Leu Glu Asp Gly Leu Phe Glu Gly Leu Gly Asn Leu Trp Asp Leu Asn			
165	170	175	

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

245	250	255	
Val Ala Pro Gly Ala Phe Leu Gly Leu Lys Ala Leu Arg Trp Leu Asp			
260	265	270	
Leu Ser His Asn Arg Val Ala Gly Leu Leu Glu Asp Thr Phe Pro Gly			
275	280	285	
Leu Leu Gly Leu Arg Val Leu Arg Leu Ser His Asn Ala Ile Ala Ser			
290	295	300	
Leu Arg Pro Arg Thr Phe Glu Asp Leu His Phe Leu Glu Glu Leu Gln			
305	310	315	320

Leu Gly His Asn Arg Ile Arg Gln Leu Ala Glu Arg Ser Phe Glu Gly		
325	330	335
Leu Gly Gln Leu Glu Val Leu Thr Leu Asp His Asn Gln Leu Gln Glu		

340	345	350	
Val Lys Val Gly Ala Phe Leu Gly Leu Thr Asn Val Ala Val Met Asn			
355	360	365	
Leu Ser Gly Asn Cys Leu Arg Asn Leu Pro Glu Gln Val Phe Arg Gly			
370	375	380	
Leu Gly Lys Leu His Ser Leu His Leu Glu Gly Ser Cys Leu Gly Arg			
385	390	395	400
Ile Arg Pro His Thr Phe Ala Gly Leu Ser Gly Leu Arg Arg Leu Phe			
405	410	415	
Leu Lys Asp Asn Gly Leu Val Gly Ile Glu Glu Gln Ser Leu Trp Gly			
420	425	430	
Leu Ala Glu Leu Leu Glu Leu Asp Leu Thr Ser Asn Gln Leu Thr His			
435	440	445	
Leu Pro His Gln Leu Phe Gln Gly Leu Gly Lys Leu Glu Tyr Leu Leu			
450	455	460	
Leu Ser His Asn Arg Leu Ala Glu Leu Pro Ala Asp Ala Leu Gly Pro			
465	470	475	480
Leu Gln Arg Ala Phe Trp Leu Asp Val Ser His Asn Arg Leu Glu Ala			
485	490	495	
Leu Pro Gly Ser Leu Leu Ala Ser Leu Gly Arg Leu Arg Tyr Leu Asn			
500	505	510	
Leu Arg Asn Asn Ser Leu Arg Thr Phe Thr Pro Gln Pro Pro Gly Leu			
515	520	525	
Glu Arg Leu Trp Leu Glu Gly Asn Pro Trp Asp Cys Ser Cys Pro Leu			
530	535	540	
Lys Ala Leu Arg Asp Phe Ala Leu Gln Asn Pro Ser Ala Val Pro Arg			
545	550	555	560
Phe Val Gln Ala Ile Cys Glu Gly Asp Asp Cys Gln Pro Pro Val Tyr			
565	570	575	
Thr Tyr Asn Asn Ile Thr Cys Ala Ser Pro Pro Glu Val Ala Gly Leu			
580	585	590	
Asp Leu Arg Asp Leu Gly Glu Ala His Phe Ala Pro Cys			

	595							600						605					
<210>	5																		
<211>	908																		
<212>	PRT																		
<213>	Homo sapiens																		
<400>	5																		
Met	Asp	Ser	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Met	Thr	Gly	Ala	Lys	Phe	Pro	Ala				
1				5					10					15					
Val	Gln	Gly	Val	Ile	Glu	Glu	Phe	Ser	Arg	Asp	Arg	Val	Gln	Asn	Val				
				20				25					30						
Leu	Gly	Asp	Met	Arg	Ser	Arg	Gln	Val	Ile	Lys	Tyr	Ala	Val	Gly	Leu				
				35			40					45							
Ser	Glu	Ala	Ser	Val	Gln	Glu	Leu	Arg	Phe	Asn	Trp	Pro	Cys	Phe	Thr				
	50					55						60							
Trp	Glu	Glu	Glu	Ser	Val	Pro	Leu	Pro	Pro	His	Pro	Phe	Ala	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Ser	Arg	Arg	Ala	Phe	Thr	Arg	Trp	Ala	Ile	Ala	Gln	Cys	Gly	Pro	Val				
				85					90					95					
Pro	Ile	Lys	Asp	Phe	Gly	Gly	Asn	Trp	Phe	Leu	His	Trp	Gln	Trp	Gln				
				100				105					110						
Thr	Gly	Val	His	Ser	Cys	Cys	Pro	Leu	Leu	Asn	Pro	Arg	Asp	Gly	Ala				
				115				120					125						
His	Gln	Thr	Arg	Arg	Glu	Leu	Asn	Met	Glu	Ser	Tyr	Leu	Arg	Thr	His				
	130					135					140								
Gly	Pro	Lys	Tyr	Asp	Lys	Phe	Asn	Glu	Leu	Ser	Arg	Pro	Asp	Leu	Cys				
145					150					155				160					
His	His	Arg	Ala	Glu	Asp	Cys	Ser	Val	Arg	Ala	Lys	Ala	Ala	Leu	Ser				
				165					170					175					
Val	Asp	Ser	Ala	Tyr	Asp	Met	Gly	Leu	Lys	Asn	Thr	Cys	Lys	Ala	Met				
				180				185						190					
His	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Leu	Leu	His	Gly	Asn	Ile	Leu	Phe	Asp	Pro				

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

450 455 460
 Ala Ala Leu Glu Asp Trp Arg Arg Asp Arg Glu Arg Leu Asn Gly Lys
 465 470 475 480
 Ser Val Glu Asn Leu Lys Thr Leu Thr Val Leu Val Glu Leu Ala Lys

 485 490 495
 Lys Leu Gly Ile Ser Ala Tyr Glu Val Leu Asn Ser His Gln Asn Glu
 500 505 510
 Ser Glu Arg Pro Lys Asp Gln Trp His Val Glu Ala Ala Leu Phe Glu
 515 520 525
 Ala Val Glu Leu Glu Arg Ala His Trp Lys Met Leu Thr Ala Glu Ala
 530 535 540
 Gln Ala Met Ser Leu Gln Asp Pro Leu Ser Arg Glu Ala Lys Ser Lys
 545 550 555 560

 Gly Trp Ser Tyr Glu Ser Ser Asp Ser Leu Pro Cys Ala Tyr Ala Tyr
 565 570 575
 Val Phe Ser Glu Gly Arg Phe Val Lys Pro Ala Asp Leu Lys Lys Lys
 580 585 590
 Thr Arg Val Leu Val Ser Pro Ser Met Gln Ile Met Asn Gln Ile Arg
 595 600 605
 Met Ala Glu Ser Leu Glu Lys Ala Ile Ala Met Asn Val Lys Ser Cys
 610 615 620
 Lys Lys Thr Trp Ile Asp Gly Val Ala Gly Cys Gly Lys Thr Tyr Glu

 625 630 635 640
 Ile Val His Thr Ala Asp Ile Phe Lys Lys Asp Asp Leu Ile Leu Thr
 645 650 655
 Ala Asn Lys Lys Ser Gln Glu Asp Ile Phe Ser Gln Leu Lys Pro Gly
 660 665 670
 Thr Asp Cys Ala Lys Arg Ile Arg Thr Val Asp Ser Tyr Leu Leu Lys
 675 680 685
 Pro Asp Val Gln Ala Lys Arg Leu Phe Ile Asp Glu Ala Gly Leu Val
 690 695 700

His Pro Gly Lys Leu Leu Ala Ala Met Arg Phe Ala Glu Cys Asp Asp
 705 710 715 720
 Cys Leu Leu Phe Gly Asp Ser Glu Gln Ile Pro Phe Val Asn Ile Val
 725 730 735
 Glu Ser Leu Gln Pro Ala Lys Phe Leu Lys Leu Glu Val Asp Ala Arg
 740 745 750
 Glu Val Arg Glu Thr Thr Tyr Arg Cys Pro Ala Asp Val Thr Ala Thr
 755 760 765
 Leu Ala Thr Leu Tyr Lys Lys Lys Lys Ile Val Thr Lys Ser Lys Val

 770 775 780
 Leu Lys Ser Val Thr Ser Lys Ser Leu Ala Ser Ala Ser Ala Val Ser
 785 790 795 800
 Gly Leu Asp Pro His Ser Trp His Leu Thr Met Tyr Gln Ala Asp Lys
 805 810 815
 Ala Glu Leu Val Arg Val Ala Arg Thr Asn Gln Met Asp Asp Val Trp
 820 825 830
 Ile Lys Glu His Ile Lys Thr Val His Glu Ala Gln Gly Ile Ser Val
 835 840 845

 Pro His Val Lys Leu Tyr Arg Phe Lys Thr Phe Asp Gln Pro Leu Phe
 850 855 860
 Asp Ala Ala His Ala Glu Ala Tyr Arg Leu Val Ala Ile Ser Arg His
 865 870 875 880
 Thr Gln Ser Phe Thr Tyr Ile Gly Val Asn Gln His Leu Cys Lys Ala
 885 890 895
 Asp Arg Met Leu Lys Phe Val Ile Cys Gln Ile Pro
 900 905

 <210> 6
 <211> 166
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Met Ala Gln Thr Ser Ser Tyr Phe Met Leu Ile Ser Cys Leu Met Phe

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

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

130 135 140
 Gly Phe Gln Lys Trp Lys Asp Val Pro Cys Glu Asp Lys Phe Ser Phe
 145 150 155 160
 Val Cys Lys Phe Lys Asn
 165

<210> 7
 <211> 2207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7

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

Lys Ile Gln Ala Phe Ser Leu Ser His Gly Phe Ile Ile Val Ala Asp
 50 55 60
 Gln Ser Val Ile Leu Leu Asp Ser Ile Cys Arg Ser Leu Gln Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Ile Phe Asp Thr Asp Val Asp Val Val Gly Leu Cys Gln Glu Gly
 85 90 95
 Lys Phe Leu Phe Val Gly Glu Arg Ser Gly Asn Phe His Leu Ile Tyr
 100 105 110
 Val Thr Ser Lys Gln Thr Leu Phe Thr Lys Ala Phe Val Glu Lys Ala
 115 120 125
 Leu Asp Glu Ser Gln Arg Thr Tyr Arg Asn Leu Ile Ile Glu Lys Asp
 130 135 140
 Gly Ser Asn Glu Gly Thr Tyr Tyr Met Leu Leu Leu Thr Asn Asn Gly
 145 150 155 160
 Phe Phe Tyr Ile Thr Asn Leu Gln Leu Ser Gln Ile Glu Gln Ala Ile
 165 170 175
 Glu Asn Thr Asp Leu Asp Ser Ala Lys Lys Leu Gln Gly Gln Phe Lys
 180 185 190
 Cys Ser Phe Ile Ser Thr Glu Asn Tyr His Ser Cys Leu Ser Leu Val
 195 200 205
 Ala Ser Gln Ser Gly Thr Phe Ala Ser Lys Thr Ser Val Ile Ile Gly
 210 215 220
 Gly Thr Gly Ser Cys Ala Phe Ser Lys Trp Glu Pro Asp Ser Thr Lys
 225 230 235 240
 Lys Glu Met Ser Leu Lys Asn Phe Val Gly Thr Asp Ile Ile Lys Gly
 245 250 255
 Ala Lys Ser Phe Gln Leu Ile Asp Asn Leu Leu Phe Val Leu Asp Thr
 260 265 270
 Asp Asn Val Leu Ser Leu Trp Asp Ala Tyr Thr Leu Thr Pro Val Trp
 275 280 285
 Asn Trp Pro Ser Leu Pro Val Glu Gln Phe Val Leu Thr Thr Glu Ala
 290 295 300

Asp Ser Pro Ser Ser Val Thr Trp Gln Gly Ile Thr Asn Leu Lys Leu
305 310 315 320

Val Thr Leu Thr Ala Thr Ala Lys Glu Lys Met Arg Ser Leu Ile Ile
325 330 335

Tyr Ser Leu Pro Ser Met Glu Thr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Ser Ser
340 345 350

Val Ser Ser Leu Val Gln Thr Gly Ile Ser Thr Asp Thr Ile Tyr Leu
355 360 365

Leu Glu Gly Ile His Lys Asn Asp Pro Asn Leu Cys Glu Asp Ser Val
370 375 380

Ser Asp Leu Val Leu Arg Tyr Leu Thr Glu Val Leu Pro Glu Asn Arg

385 390 395 400

Leu Ser Arg Leu Leu His Lys His Arg Phe Ala Glu Ala Glu Ser Phe
405 410 415

Ala Ile Gln Phe Gly Leu Asp Val Glu Leu Val Tyr Lys Val Lys Ser
420 425 430

Asn Asp Met Leu Glu Lys Leu Ala Leu Ile Ser Ser Asp Lys Ser Glu
435 440 445

Gln Ser Lys Trp Gln Gln Leu Val Asp Glu Ala Lys Glu Asn Leu Cys
450 455 460

Lys Ile Gln Asp Asp Asp Phe Val Val Asn Phe Cys Leu Lys Ala Gln
465 470 475 480

Trp Val Thr Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Met Leu Ser Tyr Ala Lys Thr
485 490 495

Arg Leu Met Lys Lys Glu Asp Arg Ala Leu Pro Ala Ser Ser Asp Ala
500 505 510

Phe Met Glu Val Leu Lys Ala His Ala Lys Leu Thr Thr Phe Tyr Gly
515 520 525

Ala Phe Gly Pro Glu Lys Phe Ser Gly Ser Ser Trp Ile Glu Phe Leu

530 535 540

Asn Asn Glu Asp Asp Leu Arg Asp Val Phe Leu Gln Leu Ser Glu Gly

545 550 555 560
 Asn Phe Ala Cys Ala Gln Tyr Leu Trp Leu Arg His Arg Ala Asp Phe
 565 570 575
 Glu Ser Lys Phe Asp Val Lys Met Leu Glu Asn Leu Leu Asn Ser Ile
 580 585 590
 Ser Thr Gln Phe Pro Leu Glu Asn Leu Cys Ser Trp Phe Lys Asn Glu
 595 600 605

 Val Ile Pro Phe Val Arg Arg Ile Val Pro Glu Gly Gln Asn Ile Leu
 610 615 620
 Ala Lys Trp Leu Glu Gln Ala Ser Arg Asn Leu Glu Leu Thr Asp Lys
 625 630 635 640
 Ala Asn Trp Pro Glu Asn Gly Leu Gln Leu Ala Glu Val Phe Phe Thr
 645 650 655
 Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Gly Phe Ala Ser Ser Trp His Trp Ile
 660 665 670
 Ser Leu Asp Tyr Gln Asn Thr Glu Glu Val Arg Gln Leu Arg Thr Leu

 675 680 685
 Val Ser Lys Leu Arg Glu Leu Ile Ile Leu His Arg Lys Tyr Asn Cys
 690 695 700
 Lys Leu Ala Leu Ser Asp Phe Glu Lys Glu Asn Ala Thr Thr Val Val
 705 710 715 720
 Phe Arg Met Phe Asp Arg Val Ser Ala Pro Glu Leu Ile Pro Ser Val
 725 730 735
 Leu Glu Lys Ser Val Arg Val Tyr Ile Arg Glu Gln Asn Leu Gln Glu
 740 745 750

 Glu Glu Leu Leu Leu Leu Tyr Ile Glu Asp Leu Leu Lys Arg Cys Ser
 755 760 765
 Ser Lys Ser Met Thr Leu Phe Asp Thr Ala Trp Glu Ala Lys Ala Met
 770 775 780
 Ala Val Ile Arg Cys Leu Ser Asp Thr Asp Leu Ile Phe Asp Ala Val
 785 790 795 800
 Leu Lys Ile Met Tyr Lys Ala Val Val Pro Trp Ser Ala Ala Val Glu

805 810 815
 Gln Leu Val Lys Gln His Leu Glu Met Asp His Pro Lys Val Lys Leu

 820 825 830
 Leu Gln Glu Ser Tyr Lys Leu Met Glu Met Lys Lys Leu Leu Arg Gly
 835 840 845
 Tyr Gly Ile Arg Glu Val Asn Leu Leu Asn Lys Glu Ile Met Arg Val
 850 855 860
 Ile Arg Tyr Ile Leu Lys Gln Asp Ile Pro Ser Ser Leu Glu Asp Ala
 865 870 875 880
 Leu Lys Val Ala Gln Gly Tyr Arg Leu Ser Asp Asp Glu Ile Tyr Ser
 885 890 895

 Leu Arg Ile Ile Asp Leu Ile Asp Arg Glu Gln Gly Gly Asp Cys Leu
 900 905 910
 Leu Leu Leu Lys Ser Leu Pro Ala Ala Glu Ala Glu Lys Thr Ala Glu
 915 920 925
 Arg Val Ile Ile Trp Ala Arg Leu Ala Leu Gln Glu Glu Pro Asp Gly
 930 935 940
 Ser Glu Glu Asp Lys Ala Trp Arg Ile Ser Val Ala Lys Thr Ser Val
 945 950 955 960
 Asp Ile Leu Lys Ile Leu Cys Asp Ile Arg Lys Asp Asn Leu Gln Lys

 965 970 975
 Lys Asp Glu Ser Glu Glu Phe Leu Lys Arg Phe Gln Met Val Ala Ser
 980 985 990
 Leu Gln Glu Asn Phe Glu Val Phe Leu Pro Phe Glu Asp Tyr Ser Asn
 995 1000 1005
 Thr Ala Leu Val Ala Gly Leu Arg Glu Gln Tyr Ile Lys Ala Gln Glu
 1010 1015 1020
 Ala Ala Gln Ala Glu His Lys His Arg Gly Pro Pro Gly Pro Thr Pro
 1025 1030 1035 1040

 Ala Arg Gly Thr His Leu Ser Ile Lys Ser Lys Leu His Arg Gln Ala
 1045 1050 1055

Leu Ala Leu Gln Val Ser Glu Gln Glu Leu Glu Ala Glu Leu Thr Leu
1060 1065 1070

Arg Ala Leu Lys Asp Gly Lys Val Val Ala Ala Leu Ser Lys Cys Arg
1075 1080 1085

Asp Leu Leu Lys His Tyr Cys Asn Ala Asp Thr Gly Arg Leu Leu Phe
1090 1095 1100

Val Val Cys Gln Lys Leu Cys Gln Met Leu Ala Asp Asp Val Pro Met

1105 1110 1115 1120
Val Ala Pro Gly Gly Leu Ser Leu Pro Ser Glu Ile His Asp Leu Ala
1125 1130 1135

Cys His Ala Val Thr Ile Cys Ser Pro Asp Tyr Leu Leu Asp Val Leu
1140 1145 1150

Glu Leu Ser Lys Tyr Thr Leu Thr Ala Val Glu Leu Cys Arg Gln Cys
1155 1160 1165

Gln Met Asp Asp Cys Gly Met Leu Met Lys Ala Ala Leu Gly Thr His
1170 1175 1180

Lys Asp Pro Tyr Glu Glu Trp Ser Phe Ser Asp Phe Phe Ser Glu Asp
1185 1190 1195 1200
Gly Ile Val Leu Glu Ser Gln Val Val Leu Pro Val Ile Tyr Glu Leu
1205 1210 1215

Ile Ser Ser Val Met Pro Pro Ala Glu Ser Lys Arg His Pro Leu Asp
1220 1225 1230

Ser Ile Ser Leu Pro Tyr Cys Ser Thr Ser Glu Gly Glu Asn Arg Ile
1235 1240 1245

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

1250 1255 1260
Cys Ser Gln Trp Glu Leu Ala Leu Arg Phe Val Val Gly Ser Phe Gly
1265 1270 1275 1280

Thr Cys Leu Gln His Ser Met Ser Asn Val Met Ser Ile Ser Leu Ser
1285 1290 1295

Lys Gln Leu Leu Gly Lys Asn Thr Leu Ala Asn Ser Arg His Ile Ile
1300 1305 1310

Met Glu Leu Lys Glu Lys Ser Ile Thr Phe Ile Arg Glu Asn Ala Thr
1315 1320 1325

Thr Leu Leu His Lys Val Phe Asn Cys Arg Val Val Asp Leu Asp Leu
1330 1335 1340

Ala Leu Ala Tyr Cys Thr Leu Leu Pro Gln Lys Asp Val Phe Asp Asn
1345 1350 1355 1360

Leu Trp Lys Phe Ile Asp Lys Ala Trp Gln Asn Tyr Asp Lys Ile Leu
1365 1370 1375

Ala Leu Ser Leu Val Gly Ser Gln Leu Ala Asn Leu Tyr Gln Asp Ile
1380 1385 1390

Glu Thr Gly Leu Trp Phe His Glu Leu Ser Ile Asp Ala Lys Trp Gly

1395 1400 1405
Ile Arg Leu Gly Lys Leu Gly Ile Ser Phe Gln Pro Ala Phe Arg Gln
1410 1415 1420

Asn Phe Leu Thr Lys Lys Asp Leu Ile Lys Ala Leu Val Asn Asn Ile
1425 1430 1435 1440

Asp Met Asp Thr Ser Leu Ile Leu Glu Tyr Cys Ser Thr Phe Gln Leu
1445 1450 1455

Asp Ser Asp Ala Ala Leu Arg Leu Phe Ile Glu Thr Leu Leu Arg Asn
1460 1465 1470

Thr Ser Ser Gln Ser Gln Gly Asp Ala Ala Pro Glu Ser Thr Lys His
1475 1480 1485

Gln His Ser Lys Leu Leu Ala Lys Ala Thr Glu Leu Val Pro Leu Leu
1490 1495 1500

Lys Asn Thr Lys Asp Leu Val Ile Ser Leu Ser Glu Ile Leu Tyr Lys
1505 1510 1515 1520

Leu Asp Pro Tyr Asp Tyr Glu Met Ile Asp Val Val Leu Lys Val Leu
1525 1530 1535

Glu Gln Ala Asn Glu Lys Ile Thr Ser Val Asn Ile Asn Gln Ala Leu

1540 1545 1550
Asn Leu Leu Arg His Leu Lys Ser Tyr Arg Arg Ile Ser Pro Pro Val

1555 1560 1565
 Asp His Glu Tyr Gln Tyr Ala Leu Glu His Met Ile Thr Leu Pro Pro
 1570 1575 1580
 Ala Ala His Thr Arg Leu Pro Phe His Leu Ile Leu Phe Gly Thr Ala
 1585 1590 1595 1600
 Gln Asn Phe Trp Lys Ile Leu Ser Ser Glu Leu Ser Glu Glu Ser Leu
 1605 1610 1615

 Pro Thr Leu Leu Leu Ile Ala Lys Leu Met Lys Phe Ser Leu Asp Thr
 1620 1625 1630
 Leu Tyr Val Ser Thr Ala Lys His Leu Phe Glu Lys Asn Leu Lys Pro
 1635 1640 1645
 Lys Leu Leu Lys Ser Ala Gln Ala Arg Ser Ser Thr Leu Met Ser Lys
 1650 1655 1660
 Glu Val Asp Lys Leu Met Gln Thr Leu Glu Ser Tyr Leu Leu Ser Ile
 1665 1670 1675 1680
 Val Asn Pro Glu Trp Ala Val Ala Ile Ala Ile Ser Leu Thr Gln Glu

 1685 1690 1695
 Val Pro Glu Gly Pro Phe Lys Met Ser Ser Leu Lys Phe Cys Leu Tyr
 1700 1705 1710
 Leu Ala Glu Arg Trp Leu Gln Asn Ile Pro Pro Gln Asp Glu Thr Cys
 1715 1720 1725
 Glu Lys Ala Lys Ala Leu Gln Lys Lys Leu Cys Leu Gln Val Arg Leu
 1730 1735 1740
 Ser Gly Thr Glu Ala Val Leu Ile Ala His Lys Leu Asn Asp Gln Glu
 1745 1750 1755 1760

 Tyr Leu Arg Val Ile Gly Lys Pro Ala His Leu Ile Val Ser Leu Tyr
 1765 1770 1775
 Glu His Pro Ser Ile Ser Glu Arg Leu Cys Thr Thr Ser Gly Lys Asp
 1780 1785 1790
 Tyr Pro Asp Ile His Thr Ala Ala Lys Glu Ile Ala Glu Val Asn Glu
 1795 1800 1805
 Val Asn Leu Glu Lys Ile Trp Asp Met Leu Leu Glu Lys Trp Leu Cys

1810 1815 1820
 Pro Ser Thr Val Pro Ser Glu Lys Ala Ser Glu Phe Phe Glu Leu Glu

 1825 1830 1835 1840
 Glu Asp Glu Val Leu His Arg Val Val Tyr Leu Leu Gln Ala Arg Pro

 1845 1850 1855
 Val Asp Tyr Cys Ser Arg Met Leu Phe Val Phe Ala Thr Ser Ala Thr

 1860 1865 1870
 Ser Thr Leu Gly Met Arg Gln Leu Thr Phe Ala His Lys Ala Arg Ala

 1875 1880 1885
 Leu Gln Cys Leu Leu Tyr Leu Ala Asp Lys Glu Thr Ile Glu Ser Leu

 1890 1895 1900

 Phe Lys Lys Pro Ile Lys Glu Met Lys Ser Tyr Leu Lys Cys Ile Thr
 1905 1910 1915 1920
 Phe Leu Ala Ser Phe Glu Thr Leu Asn Ile Pro Ile Thr Tyr Glu Leu

 1925 1930 1935
 Phe Cys Asn Ser Pro Lys Glu Gly Met Ile Lys Gly Leu Trp Lys Asn

 1940 1945 1950
 His Ser His Glu Pro Met Ala Val Arg Leu Val Ala Glu Leu Cys Leu

 1955 1960 1965
 Glu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu Gln Leu Trp Asn Gly Leu Leu Gln Lys

 1970 1975 1980
 Leu Leu Gly Phe Asn Met Ile Pro Tyr Leu Arg Lys Val Leu Ser Cys
 1985 1990 1995 2000
 Ile Ser Ser Ile His Ser Leu Trp Gln Val Pro Tyr Phe Ser Lys Ala

 2005 2010 2015
 Trp Gln Arg Val Ile Gln Ile Pro Leu Leu Ser Ala Ser Cys Pro Leu

 2020 2025 2030
 Arg Pro Ser Gln Leu Ala Asp Cys Cys Asp Ser Leu Val Ala Ile Leu

 2035 2040 2045

 Glu Cys Pro Val Ser Asp Asp Leu Asp Met Met Gly Val Ala Lys Gln
 2050 2055 2060

Tyr Val Gln Leu Asp Leu Pro Ala Phe Ala Leu Thr Cys Leu Thr Leu
 2065 2070 2075 2080
 Met Pro His Ser Glu Lys Arg His Gln Gln Ile Lys Asn Phe Leu Asn
 2085 2090 2095
 Ser Cys Asp Ala Arg Ile Ile Leu Gln Gln Ile Glu Glu His Met Asn
 2100 2105 2110
 Thr Gly Gln Leu Ala Gly Phe Ser His Gln Ile Gly Ser Leu Val Leu

 2115 2120 2125
 Asn His Val Val Asn Lys Lys Glu Phe Gly Ile Leu Ala Lys Thr Lys
 2130 2135 2140
 Tyr Phe Gln Leu Leu Lys Cys His Val Ile Asn Thr Gly Asn Val Thr
 2145 2150 2155 2160
 Glu Leu Val Asn Tyr Leu Ala Asn Asp Phe Ser Val Asp Glu Ala Ser
 2165 2170 2175
 Ala Leu Ile Asn Glu Tyr Ser Lys His Cys Gly Lys Pro Val Pro Ala
 2180 2185 2190

Asp Ala Ala Pro Cys Glu Ile Leu Gln Thr Phe Leu Gly Gly Ser
 2195 2200 2205

<210> 8
 <211> 402
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

Met Glu Ser Arg Gly Pro Leu Ala Thr Ser Arg Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Arg His Thr Arg Gln Gly Trp Ala Leu Arg Pro
 20 25 30
 Val Leu Pro Thr Gln Ser Ala His Asp Pro Pro Ala Val His Leu Ser

 35 40 45
 Asn Gly Pro Gly Gln Glu Pro Ile Ala Val Met Thr Phe Asp Leu Thr
 50 55 60
 Lys Ile Thr Lys Thr Ser Ser Ser Phe Glu Val Arg Thr Trp Asp Pro

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

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

	325		330		335
Leu	Asn	Leu	Trp	Ala	Lys
Pro	Gln	Gly	Arg	Leu	Phe
Leu	Gly	Ala	Leu		
	340		345		350
Pro	Gly	Glu	Asp	Ser	Ser
Thr	Ser	Phe	Cys	Leu	Asn
Gly	Leu	Trp	Ala		
	355		360		365
Gln	Gly	Gln	Arg	Leu	Asp
Val	Asp	Gln	Ala	Leu	Asn
Arg	Ser	His	Glu		
	370		375		380
Ile	Trp	Thr	His	Ser	Cys
Pro	Gln	Ser	Pro	Gly	Asn
Gly	Thr	Asp	Ala		
	385		390		395
					400

Ser His

<210> 9

<211> 418

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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	
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
160		
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
240		
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> 10

<211> 559

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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> 11
 <211> 686
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 Met Arg Leu Leu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Cys Gly Ser Val Ala Thr
 1 5 10 15
 Pro Leu Gly Pro Lys Trp Pro Glu Pro Val Phe Gly Arg Leu Ala Ser
 20 25 30
 Pro Gly Phe Pro Gly Glu Tyr Ala Asn Asp Gln Glu Arg Arg Trp Thr
 35 40 45
 Leu Thr Ala Pro Pro Gly Tyr Arg Leu Arg Leu Tyr Phe Thr His Phe

50	55	60	
Asp Leu Glu Leu Ser His Leu Cys Glu Tyr Asp Phe Val Lys Leu Ser			
65	70	75	80
Ser Gly Ala Lys Val Leu Ala Thr Leu Cys Gly Gln Glu Ser Thr Asp			
	85	90	95
Thr Glu Arg Ala Pro Gly Lys Asp Thr Phe Tyr Ser Leu Gly Ser Ser			
	100	105	110
Leu Asp Ile Thr Phe Arg Ser Asp Tyr Ser Asn Glu Lys Pro Phe Thr			
	115	120	125
Gly Phe Glu Ala Phe Tyr Ala Ala Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Val			
	130	135	140
Ala Pro Gly Glu Ala Pro Thr Cys Asp His His Cys His Asn His Leu			
145	150	155	160
Gly Gly Phe Tyr Cys Ser Cys Arg Ala Gly Tyr Val Leu His Arg Asn			
	165	170	175
Lys Arg Thr Cys Ser Ala Leu Cys Ser Gly Gln Val Phe Thr Gln Arg			
	180	185	190
Ser Gly Glu Leu Ser Ser Pro Glu Tyr Pro Arg Pro Tyr Pro Lys Leu			
	195	200	205
Ser Ser Cys Thr Tyr Ser Ile Ser Leu Glu Glu Gly Phe Ser Val Ile			
	210	215	220
Leu Asp Phe Val Glu Ser Phe Asp Val Glu Thr His Pro Glu Thr Leu			
225	230	235	240
Cys Pro Tyr Asp Phe Leu Lys Ile Gln Thr Asp Arg Glu Glu His Gly			
	245	250	255
Pro Phe Cys Gly Lys Thr Leu Pro His Arg Ile Glu Thr Lys Ser Asn			
	260	265	270
Thr Val Thr Ile Thr Phe Val Thr Asp Glu Ser Gly Asp His Thr Gly			
	275	280	285
Trp Lys Ile His Tyr Thr Ser Thr Ala Gln Pro Cys Pro Tyr Pro Met			
	290	295	300
Ala Pro Pro Asn Gly His Val Ser Pro Val Gln Ala Lys Tyr Ile Leu			

305 310 315 320
 Lys Asp Ser Phe Ser Ile Phe Cys Glu Thr Gly Tyr Glu Leu Leu Gln
 325 330 335
 Gly His Leu Pro Leu Lys Ser Phe Thr Ala Val Cys Gln Lys Asp Gly

 340 345 350
 Ser Trp Asp Arg Pro Met Pro Ala Cys Ser Ile Val Asp Cys Gly Pro
 355 360 365
 Pro Asp Asp Leu Pro Ser Gly Arg Val Glu Tyr Ile Thr Gly Pro Gly
 370 375 380
 Val Thr Thr Tyr Lys Ala Val Ile Gln Tyr Ser Cys Glu Glu Thr Phe
 385 390 395 400
 Tyr Thr Met Lys Val Asn Asp Gly Lys Tyr Val Cys Glu Ala Asp Gly
 405 410 415

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

 485 490 495
 Ile Arg Met Gly Thr Leu Lys Arg Leu Ser Pro His Tyr Thr Gln Ala
 500 505 510
 Trp Ser Glu Ala Val Phe Ile His Glu Gly Tyr Thr His Asp Ala Gly
 515 520 525
 Phe Asp Asn Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Asn Asn Lys Val Val Ile
 530 535 540
 Asn Ser Asn Ile Thr Pro Ile Cys Leu Pro Arg Lys Glu Ala Glu Ser
 545 550 555 560

Phe Met Arg Thr Asp Asp Ile Gly Thr Ala Ser Gly Trp Gly Leu Thr
 565 570 575
 Gln Arg Gly Phe Leu Ala Arg Asn Leu Met Tyr Val Asp Ile Pro Ile
 580 585 590
 Val Asp His Gln Lys Cys Thr Ala Ala Tyr Glu Lys Pro Pro Tyr Pro
 595 600 605
 Arg Gly Ser Val Thr Ala Asn Met Leu Cys Ala Gly Leu Glu Ser Gly
 610 615 620
 Gly Lys Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Ala Leu Val Phe Leu

 625 630 635 640
 Asp Ser Glu Thr Glu Arg Trp Phe Val Gly Gly Ile Val Ser Trp Gly
 645 650 655
 Ser Met Asn Cys Gly Glu Ala Gly Gln Tyr Gly Val Tyr Thr Lys Val
 660 665 670
 Ile Asn Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Ile Ile Ser Asp Phe
 675 680 685
 <210> 12
 <211> 861
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Met Glu Thr Gln Gln Val Asp Ala Val Thr Phe Glu Asp Val Ala Val

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

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

340 345 350
 Thr Gly Glu Lys Pro Phe Glu Cys Asn Ile Cys Gly Lys Ala Phe Thr
 355 360 365

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

 435 440 445
 Arg Thr Phe Arg Asn Ser Ser Cys Leu Lys Thr His Phe Arg Ile His
 450 455 460
 Thr Gly Ile Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Lys Ala Phe Thr
 465 470 475 480
 Ala Arg Ser Gly Leu Thr Lys His Val Leu Ile His Asn Gly Glu Lys
 485 490 495
 Pro Tyr Glu Cys Lys Glu Cys Gly Lys Ala Phe Ser Thr Ser Ser Gly
 500 505 510

 Leu Val Glu His Ile Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Glu Cys
 515 520 525
 Tyr Gln Cys Gly Lys Ala Leu Ala His Ser Ser Ser Leu Val Gly His
 530 535 540
 Leu Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Glu Cys Asn Gln Cys Asp
 545 550 555 560
 Lys Thr Phe Thr Arg Ser Ser Tyr Leu Arg Ile His Met Arg Thr His
 565 570 575
 Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Lys Glu Cys Gly Lys Thr Phe Pro

 580 585 590

Glu Arg Ser Cys Leu Thr Lys His Ile Arg Thr His Thr Gly Glu Arg
 595 600 605
 Pro Tyr Glu Cys Lys Glu Cys Gly Lys Gly Phe Ile Ser Phe Ala Gln
 610 615 620
 Leu Thr Val His Ile Lys Thr His Ser Ser Glu Arg Pro Phe Gln Cys
 625 630 635 640
 Lys Val Cys Thr Lys Ser Phe Arg Asn Ser Ser Ser Leu Glu Thr His
 645 650 655

 Phe Arg Ile His Thr Gly Val Lys Pro Tyr Lys Cys Ser Tyr Cys Gly
 660 665 670
 Lys Ala Phe Thr Ala Arg Ser Gly Leu Thr Ile His Leu Arg Asn His
 675 680 685
 Thr Gly Glu Lys Ser Tyr Ala Cys Gln Glu Cys Gly Lys Ala Phe Ser
 690 695 700
 Thr Ser Ser Gly Leu Ile Ala His Ile Arg Ser His Lys Gly Glu Lys
 705 710 715 720
 Pro Phe Glu Cys Asp His Cys Gly Lys Ala Phe Ala Ser Ser Ser Tyr

 725 730 735
 Leu Asn Val His Leu Lys Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Gln Cys
 740 745 750
 Thr Val Cys Gly Lys Thr Phe Thr Cys Ser Ser Tyr Leu Pro Val His
 755 760 765
 Met Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Gln Cys Ile Ile Cys Gly
 770 775 780
 Lys Ser Phe Leu Trp Ser Ser Tyr Leu Arg Val His Met Arg Ile His
 785 790 795 800

 Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Gly Lys Ala Phe Thr
 805 810 815
 Glu His Ser Gly Leu Asn Lys His Leu Arg Lys His Thr Gly Glu Lys
 820 825 830
 Pro Tyr Glu Tyr Lys Glu Cys Gly Glu Asn Phe Thr Thr Ser Ala Asp
 835 840 845

Ala Asn Glu His Glu Thr Pro His Trp Gly Glu Asn Leu
850 855 860

<210> 13
<211> 172
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 13

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

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

130 135 140
Pro Ser Asn Lys Pro Glu Glu Leu Glu Asn Asn Val Asp Gln Ile Leu
145 150 155 160
Lys Trp Ile Glu Gln Trp Ile Lys Asp His Asn Ser
165 170

<210> 14
<211> 743
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala

1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val

20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser

65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe

85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg

100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg

115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp

130 135 140

Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn

145 150 155 160

Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln

165 170 175

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

180 185 190

Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His

195 200 205

Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr

210 215 220

Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro

225 230 235 240
 Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val
 245 250 255
 Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn
 260 265 270
 Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe
 275 280 285
 Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly
 290 295 300
 Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro

 305 310 315 320
 Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu
 325 330 335
 Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp
 340 345 350
 Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala
 355 360 365
 Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe
 370 375 380

 Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
 405 410 415
 Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
 420 425 430
 Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
 435 440 445
 Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg

 450 455 460
 Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
 465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
625 630 635 640

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

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

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp

740

<210> 15

<211> 576

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ala Gln Gly Val Leu Trp Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Ser

1 5 10 15

Asp Pro Gly Thr Ala Ser Leu Pro Leu Leu Met Asp Ser Val Ile Gln

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ala Ser Ala Trp Leu Met Ser Ala Pro Asn Ser Gly Pro His Asn

50 55 60

Arg Leu Tyr His Phe Leu Leu Gly Ala Trp Ser Leu Asn Ala Thr Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Asp Gly Ser Thr Val Ala Val Glu Pro Leu Leu Ala Gly Leu

115 120 125

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

130 135 140

Met Ala Ala Pro Trp Glu Thr Gly Asp Thr Phe Pro Asp Val Val Ala

145 150 155 160

Ile Ala Pro Asp Val Arg Ala Thr Ser Ser Pro Gly Leu Arg Asp Gly

165 170 175

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

180 185 190

Thr Lys Gly Cys Pro Asp Val Gln Ala Ser Leu Pro Asp Ala Lys Ala

195 200 205
Lys Ser Pro Pro Thr Met Val Asp Ser Leu Leu Ala Val Thr Leu Ala
210 215 220
Gly Asn Leu Gly Leu Thr Phe Leu Arg Gly Ser Gln Thr Gln Ser His
225 230 235 240
Pro Asp Leu Gly Thr Glu Gly Cys Trp Asp Gln Leu Ser Ala Pro Arg
245 250 255
Thr Phe Thr Leu Leu Asp Pro Lys Ala Ser Leu Leu Thr Met Ala Phe
260 265 270

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

340 345 350
Leu Gln Cys Met Ser Gln Glu Gln Leu Ala Gln Val Ala Ala Asn Ala
355 360 365
Thr Lys Glu Phe Thr Glu Ala Phe Leu Gly Cys Pro Ala Ile His Pro
370 375 380
Arg Cys Arg Trp Gly Ala Ala Pro Tyr Arg Gly Arg Pro Lys Leu Leu
385 390 395 400
Gln Leu Pro Leu Gly Phe Leu Tyr Val His His Thr Tyr Val Pro Ala
405 410 415

Pro Pro Cys Thr Asp Phe Thr Arg Cys Ala Ala Asn Met Arg Ser Met
420 425 430
Gln Arg Tyr His Gln Asp Thr Gln Gly Trp Gly Asp Ile Gly Tyr Ser

435 440 445
Phe Val Val Gly Ser Asp Gly Tyr Val Tyr Glu Gly Arg Gly Trp His
450 455 460
Trp Val Gly Ala His Thr Leu Gly His Asn Ser Arg Gly Phe Gly Val
465 470 475 480
Ala Ile Val Gly Asn Tyr Thr Ala Ala Leu Pro Thr Glu Ala Ala Leu

485 490 495
Arg Thr Val Arg Asp Thr Leu Pro Ser Cys Ala Val Arg Ala Gly Leu
500 505 510
Leu Arg Pro Asp Tyr Ala Leu Leu Gly His Arg Gln Leu Val Arg Thr
515 520 525
Asp Cys Pro Gly Asp Ala Leu Phe Asp Leu Leu Arg Thr Trp Pro His
530 535 540
Phe Thr Ala Thr Val Lys Pro Arg Pro Ala Arg Ser Val Ser Lys Arg
545 550 555 560

Ser Arg Arg Glu Pro Pro Pro Arg Thr Leu Pro Ala Thr Asp Leu Gln
565 570 575

<210> 16

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Glu Arg Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Val His
1 5 10 15
Val Ser Ala Thr Thr Pro Glu Pro Cys Glu Leu Asp Asp Glu Asp Phe
20 25 30
Arg Cys Val Cys Asn Phe Ser Glu Pro Gln Pro Asp Trp Ser Glu Ala

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

Gln Tyr Ala Asp Thr Val Lys Ala Leu Arg Val Arg Arg Leu Thr Val
85 90 95

Gly Ala Ala Gln Val Pro Ala Gln Leu Leu Val Gly Ala Leu Arg Val
100 105 110

Leu Ala Tyr Ser Arg Leu Lys Glu Leu Thr Leu Glu Asp Leu Lys Ile
115 120 125

Thr Gly Thr Met Pro Pro Leu Pro Leu Glu Ala Thr Gly Leu Ala Leu
130 135 140

Ser Ser Leu Arg Leu Arg Asn Val Ser Trp Ala Thr Gly Arg Ser Trp
145 150 155 160

Leu Ala Glu Leu Gln Gln Trp Leu Lys Pro Gly Leu Lys Val Leu Ser
165 170 175

Ile Ala Gln Ala His Ser Pro Ala Phe Ser Cys Glu Gln Val Arg Ala
180 185 190

Phe Pro Ala Leu Thr Ser Leu Asp Leu Ser Asp Asn Pro Gly Leu Gly
195 200 205

Glu Arg Gly Leu Met Ala Ala Leu Cys Pro His Lys Phe Pro Ala Ile
210 215 220

Gln Asn Leu Ala Leu Arg Asn Thr Gly Met Glu Thr Pro Thr Gly Val
225 230 235 240

Cys Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Val Gln Pro His Ser Leu Asp Leu
245 250 255

Ser His Asn Ser Leu Arg Ala Thr Val Asn Pro Ser Ala Pro Arg Cys
260 265 270

Met Trp Ser Ser Ala Leu Asn Ser Leu Asn Leu Ser Phe Ala Gly Leu
275 280 285

Glu Gln Val Pro Lys Gly Leu Pro Ala Lys Leu Arg Val Leu Asp Leu
290 295 300

Ser Cys Asn Arg Leu Asn Arg Ala Pro Gln Pro Asp Glu Leu Pro Glu
305 310 315 320

Val Asp Asn Leu Thr Leu Asp Gly Asn Pro Phe Leu Val Pro Gly Thr

325 330 335
 Ala Leu Pro His Glu Gly Ser Met Asn Ser Gly Val Val Pro Ala Cys
 340 345 350
 Ala Arg Ser Thr Leu Ser Val Gly Val Ser Gly Thr Leu Val Leu Leu
 355 360 365
 Gln Gly Ala Arg Gly Phe Ala
 370 375
 <210> 17
 <211> 852
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 Met Ala Met Arg Ser Gly Arg His Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val

 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Trp Leu Leu Gln Val Ser Ile Ile Asp Ser Val Gln Gln
 20 25 30
 Glu Thr Asp Asp Leu Thr Lys Gln Thr Lys Glu Lys Ile Tyr Gln Pro
 35 40 45
 Leu Arg Arg Ser Lys Arg Arg Trp Val Ile Thr Thr Leu Glu Leu Glu
 50 55 60
 Glu Glu Asp Pro Gly Pro Phe Pro Lys Leu Ile Gly Glu Leu Phe Asn
 65 70 75 80

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

 145 150 155 160

His Ala Pro Gln Phe Pro Glu Lys Glu Phe Asn Ile Thr Val Gln Glu
165 170 175

Asn Gln Ser Ala Gly Gln Pro Ile Phe Gln Met Leu Ala Val Asp Leu
180 185 190

Asp Glu Glu Asn Thr Pro Asn Ser Gln Val Leu Tyr Phe Leu Ile Ser
195 200 205

Gln Thr Pro Leu Leu Lys Glu Ser Gly Phe Arg Val Asp Arg Leu Ser
210 215 220

Gly Glu Ile Arg Leu Ser Gly Cys Leu Asp Tyr Glu Thr Ala Pro Gln
225 230 235 240

Phe Thr Leu Leu Ile Arg Ala Arg Asp Cys Gly Glu Pro Ser Leu Ser
245 250 255

Ser Thr Thr Thr Val His Val Asp Val Gln Glu Gly Asn Asn His Arg
260 265 270

Pro Ala Phe Thr Gln Glu Asn Tyr Lys Val Gln Ile Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Ala Ser Gln Gly Val Leu Arg Leu Leu Val Gln Asp Arg Asp Ser Pro
290 295 300

Phe Thr Ser Ala Trp Arg Ala Lys Phe Asn Ile Leu His Gly Asn Glu
305 310 315 320

Glu Gly His Phe Asp Ile Ser Thr Asp Pro Glu Thr Asn Glu Gly Ile
325 330 335

Leu Asn Val Ile Lys Pro Leu Asp Tyr Glu Thr Arg Pro Ala Gln Ser
340 345 350

Leu Ile Ile Val Val Glu Asn Glu Glu Arg Leu Val Phe Cys Glu Arg
355 360 365

Gly Lys Leu Gln Pro Pro Arg Lys Ala Ala Ala Ser Ala Thr Val Ser
370 375 380

Val Gln Val Thr Asp Ala Asn Asp Pro Pro Ala Phe His Pro Gln Ser
385 390 395 400

Phe Ile Val Asn Lys Glu Glu Gly Ala Arg Pro Gly Thr Leu Leu Gly
405 410 415

Thr Phe Asn Ala Met Asp Pro Asp Ser Gln Ile Arg Tyr Glu Leu Val
 420 425 430
 His Asp Pro Ala Asn Trp Val Ser Val Asp Lys Asn Ser Gly Val Val
 435 440 445
 Ile Thr Val Glu Pro Ile Asp Arg Glu Ser Pro His Val Asn Asn Ser
 450 455 460
 Phe Tyr Val Ile Ile Ile His Ala Val Asp Asp Gly Phe Pro Pro Gln
 465 470 475 480
 Thr Ala Thr Gly Thr Leu Met Leu Phe Leu Ser Asp Ile Asn Asp Asn
 485 490 495
 Val Pro Thr Leu Arg Pro Arg Ser Arg Tyr Met Glu Val Cys Glu Ser
 500 505 510
 Ala Val His Glu Pro Leu His Ile Glu Ala Glu Asp Pro Asp Leu Glu
 515 520 525
 Pro Phe Ser Asp Pro Phe Thr Phe Glu Leu Asp Asn Thr Trp Gly Asn
 530 535 540
 Ala Glu Asp Thr Trp Lys Leu Gly Arg Asn Trp Gly Gln Ser Val Glu
 545 550 555 560
 Leu Leu Thr Leu Arg Ser Leu Pro Arg Gly Asn Tyr Leu Val Pro Leu
 565 570 575
 Phe Ile Gly Asp Lys Gln Gly Leu Ser Gln Lys Gln Thr Val His Val
 580 585 590
 Arg Ile Cys Pro Cys Ala Ser Gly Leu Thr Cys Val Glu Leu Ala Asp
 595 600 605
 Ala Glu Val Gly Leu His Val Gly Ala Leu Phe Pro Val Cys Ala Ala
 610 615 620
 Phe Val Ala Leu Ala Val Ala Leu Leu Phe Leu Leu Arg Cys Tyr Phe
 625 630 635 640
 Val Leu Glu Pro Lys Arg His Gly Cys Ser Val Ser Asn Asp Glu Gly
 645 650 655
 His Gln Thr Leu Val Met Tyr Asn Ala Glu Ser Lys Gly Thr Ser Ala

660 665 670
 Gln Thr Trp Ser Asp Val Glu Gly Gln Arg Pro Ala Leu Leu Ile Cys
 675 680 685
 Thr Ala Ala Ala Gly Pro Thr Gln Gly Val Lys Ala Tyr Pro Asp Ala
 690 695 700
 Thr Met His Arg Gln Leu Leu Ala Pro Val Glu Gly Arg Met Ala Glu
 705 710 715 720
 Thr Leu Asn Gln Ser Lys Glu Arg Asn Arg Phe Ser Leu Ser Arg Gly

 725 730 735
 Cys Ile Ile Pro Gln Gly Arg Ala Thr Ala Gly Arg Gly Leu Pro Gln
 740 745 750
 Asp Ile Tyr Lys Glu Met Met Pro Arg Arg Leu Thr Gln Thr Gly Lys
 755 760 765
 Arg Lys His Gly Ala Leu Ala Arg Thr Pro Ser Phe Lys Lys Val Val
 770 775 780
 Tyr Asp His Lys Glu Asp Glu Glu Asn Lys Ala Gly Arg Lys Gln Arg
 785 790 795 800

 Ser His Leu Phe Lys Val Met Gln Leu Arg Asn Glu Gln Gly Gly Val
 805 810 815
 Arg Val Gln Ser Ala His Ser Pro Ser Pro Leu Asn Lys Lys Ala Cys
 820 825 830
 Phe Pro Gly Asp Tyr Arg Gly Glu Ser Ala Gly Gly His Asn Cys Arg
 835 840 845
 Ala Val Ser Gly
 850
 <210> 18
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 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
 260 265 270

Asp Ser Thr Leu Ala Phe Asn Thr Tyr Val His Phe Gln Gly Lys Met
275 280 285

Lys Gly Phe Ser Leu Leu Ala Glu Pro Gln Glu Phe Trp Val Asp Asn

290 295 300
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
325 330 335

Thr Glu Ser Ala Cys Leu Leu Leu Ile Gln Pro His Tyr Ala Ser Asp
340 345 350

Leu Asp Lys Val Glu Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ser Leu Asn Trp
355 360 365

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
405 410 415

Asp Arg Ile Arg Val Gly Glu Val Leu Asn Ser Ile Phe Phe Glu Leu
420 425 430

Glu Ala Asp Glu Arg Glu Pro Thr Glu Ser Thr Gln Gln Leu Asn Lys

435 440 445
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> 19

<211> 782

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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										