



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0075929
(43) 공개일자 2021년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
G01N 33/53 (2018.05)
(21) 출원번호 10-2021-0076161(분할)
(22) 출원일자 2021년06월11일
심사청구일자 2021년06월11일
(62) 원출원 특허 10-2019-0144047
원출원일자 2019년11월12일
심사청구일자 2019년11월12일

(71) 출원인
아주대학교산학협력단
경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
지숙
서울특별시 서초구 서초중앙로29길 28(반포동, 반포미도아파트)
고영경
서울특별시 서초구 반포대로 222 치주과 (반포동) (반포동, 서울성모병원)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 치주 질환 진단용 마커 단백질을 검출하는 방법

(57) 요약

대상체의 타액 내에서 정상상태와 이상상태의 잇몸 간 발현 차이를 보이는 단백질을 마커로 이용하여 잇몸상태를 진단하는 방법이 제시된다. 이에 따르면, 비침습적인 방법을 이용하여 환자의 수고를 줄이고, 환자 스스로 잇몸 질환의 유무를 확인한 후 치료를 받아야 하는 시기를 조기에 결정할 수 있어 치료 시간과 비용을 절감할 수 있다.

(52) CPC특허분류

G01N 2800/18 (2013.01)

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

가톨릭대학교 산학협력단

서울특별시 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 성의교정내 (반포동)

(72) 발명자

박주철

서울특별시 관악구 관악로 1 86동 (신림동, 서울대학교)

구만복

서울특별시 성북구 안암로 145, 하나과학관 108호 (안암동5가)

박성민

서울특별시 광진구 동일로22길 117-27 B04호 (화양동)

이은미

경기도 안양시 동안구 동안로 102 (호계동, 목련선경아파트)

이예진

서울특별시 강동구 구천면로 365-13 (암사동, 암사e-편한세상)

황금빛

서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)

이방현

서울특별시 성북구 안암로 145 (안암동5가)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465028737

과제번호 HI16C0220010019

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 질환극복기술개발(R&D)

연구과제명 ODAM 단백질을 이용한 치주질환의 임상 진단

기 여 율 1/1

과제수행기관명 가톨릭대학교 산학협력단

연구기간 2016.04.01 ~ 2020.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

치주 질환의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위하여 치주 질환 진단용 마커 단백질을 검출하는 방법으로서,

- i) 피험체의 시료로부터 하기 가군 및 나군을 구성하는 군에서 선택되는 하나 이상의 단백질을 검출하는 단계; 및
- ii) 가군에서 선택되는 하나 이상의 검출 단백질 농도가 정상 대조군 시료의 그것과 비교하여 증가하고/하거나 나군에서 선택되는 하나 이상의 검출 단백질 농도가 정상 대조군 시료의 그것과 비교하여 감소하는 경우, 치주 질환과 관련된 이상 잇몸 상태로 판정하는 단계;를 포함하는, 방법:

가군: Hemoglobin subunit delta, Histone H3.1, Neutrophil collagenase, Myosin-9, WD repeat-containing protein 1, Cathepsin G, Serpin B10, Vimentin 및 Protein S100-P

나군: Heme-binding protein 2, Alpha-actinin-4, Protein disulfide-isomerase, Ig lambda constant 2, Ig heavy constant alpha 2, BPI fold-containing family A member 2, Ig heavy constant mu, Lactoperoxidase, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, KRT6A Keratin, type II cytoskeletal 6A, Isoform 2 of Interleukin-1 receptor antagonist protein, BPI fold-containing family A member 1, Desmocollin-2, Phospholipid transfer protein, Aldo-keto reductase family 1 member B10, Isoform 2 of Clusterin, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein, Deleted in malignant brain tumors 1 protein, Ig heavy variable 3-49, Ganglioside GM2 activator, Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6, Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor, Phosphoglycerate kinase 1, Suprabasin, BPI fold-containing family B member 1, Mucin-7, Annexin A2, Carbonic anhydrase 6, Keratin, type I cytoskeletal 9, Alpha-1-antichymotrypsin, Ig lambda variable 1-47, Zinc-alpha-2-glycoprotein, Desmoglein-1 및 Phosphatidylethanolamine-binding protein 1.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치주 질환은 치주염 또는 치은염을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 시료는 타액인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 검출은 항원-항체 복합체를 검출하는 방식에 의한 것인, 방법.

청구항 5

제1항에 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 검출하는 시약을 포함하는, 치주 질환의 진단을 위한 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 시약은 각 단백질 또는 이의 단편에 특이적인 항체, 기질, 앵타머, 아비머, 캡티도모방체, 수용체 또는 리간드인, 치주 질환의 진단을 위한 조성물.

청구항 7

제5항의 구성물을 포함하는, 치주 질환의 진단용 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치주 질환 진단용 바이오마커 단백질을 검출하는 방법에 관한 것으로, 구체적으로는 정상상태와 이상상태의 구강 내 타액에서 발현 차이를 보이는 단백질을 마커로 이용하여 치주 질환을 진단하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 치주염 등의 치주 질환은 환자가 느끼지 못하는 사이에 염증이 진행되어 치아 주변 조직의 심각한 파괴를 야기하는 만성 질환이다. 따라서 발치가 요구될 만큼 진행된 상태로 되는데 치과에 내원하는 경우가 흔하다.

[0004] 현재 치주염을 진단하기 위해 사용하는 진단 방법 중 하나인, 열구 내로 탐침을 넣어 치주낭 깊이를 측정하는 방법은 치조골 소실이 얼마나 되었는지 확인하고 이와 함께 치은의 염증 정도를 확인하는 방법으로서, 치주염 진단의 가장 기본이 되는 진단 방식이다. 하지만 치주낭 깊이의 측정법은 치아의 형태 및 치은 염증의 정도에 따라 오차를 발생시킬 수 있다.

[0005] 방사선 사진상의 골소실을 확인하는 방법은 치주낭 탐침과 더불어 가장 기본적인 치주염 진단 방법이다. 하지만 이는 2차원 영상으로 치아의 근원심면의 치조골 소실은 보여줄 수 있으나 치아와 상이 겹치는 치아의 협면 설면의 치조골 소실은 보여주지 못하는 한계를 가진다.

[0006] 또한, 상기 치주낭 깊이와 방사선 사진 상의 골소실을 확인하는 방법은 진단시점 이전의 치주염 진행에 따른 치조골 소실 (부착 소실)의 결과만을 보여주는 것으로 현재 질환의 활성화 상태를 보여줄 수 없는 문제가 있다.

[0007] 한편, 진단 시점의 치은에 염증이 있는지의 여부를 보여주는 현재 가장 유용한 방법으로서, 치아와 치은 사이의 열구 내로 탐침을 넣어 출혈이 있는지의 여부를 확인하는 방법이 있다. 하지만, 이 방법은 거짓 양성을 보일 가능성이 높다는 한계를 내포하고 있다 (탐침시 출혈이 있다고 하더라도 실제 치은에 염증이 없을 수 있음).

[0008] 종래의 이러한 방법들은 진료실에서 전문가에 의해 측정되는 방법이므로 번거롭고 시간과 비용이 많이 소요되며, 방법에 따라서는 환자의 통증을 필요적으로 수반한다.

[0009] 따라서, 자각 증상이 늦은 치주 질환에 대하여 현재의 잇몸 상태가 염증이 없는 건강한 상태인지 치주염 상태인지를 손쉽게 진단할 수 있는 방법 개발의 필요성이 대두된다.

[0010] 즉, 환자 스스로 잇몸 질환의 유무를 확인한 후 치료를 받아야 하는 시기를 조기에 결정할 수 있다면 치료 시간과 비용을 획기적으로 절감할 수 있을 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 잇몸 진단에 이용할 수 있는 새로운 바이오마커를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 비침습적인 방법을 이용하여 환자의 수고를 줄이고, 시간과 비용을 절감할 수 있는 간편한 잇몸 상태의 진단방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0015] 상기 과제를 달성하기 위하여,
- [0016] 본 발명의 일 측면에 따르면,
- [0017] 잇몸 상태의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위하여,
- [0018] i) 피험체의 시료로부터 Hemoglobin subunit delta, Histone H3.1, Neutrophil collagenase, Myosin-9, WD repeat-containing protein 1, Cathepsin G, Serpin B10, Vimentin, Protein S100-P, Heme-binding protein 2, Alpha-actinin-4, Protein disulfide-isomerase, Ig lambda constant 2, Ig heavy constant alpha 2, BPI fold-containing family A member 2, Ig heavy constant mu, Lactoperoxidase, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, KRT6A Keratin, type II cytoskeletal 6A, Isoform 2 of Interleukin-1 receptor antagonist protein, BPI fold-containing family A member 1, Desmocollin-2, Phospholipid transfer protein, Aldo-keto reductase family 1 member B10, Isoform 2 of Clusterin, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein, Deleted in malignant brain tumors 1 protein, Ig heavy variable 3-49, Ganglioside GM2 activator, Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6, Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor, Phosphoglycerate kinase 1, Suprabasin, BPI fold-containing family B member 1, Mucin-7, Annexin A2, Carbonic anhydrase 6, Keratin, type I cytoskeletal 9, Alpha-1-antichymotrypsin, Ig lambda variable 1-47, Zinc-alpha-2-glycoprotein, Desmoglein-1 및 Phosphatidylethanolamine-binding protein 1로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 검출하는 단계; 및
- [0019] ii) 상기 기재된 하나 이상의 단백질이 대조군 시료와 비교하여 증가하거나 감소한 경우, 잇몸 상태의 진단과 관련시키는 단계를 포함하는, 잇몸 상태 진단용 마커 단백질의 검출방법을 제시할 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명의 다른 일 측면에 따르면,
- [0022] 상기 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 검출하는 시약을 함유하는, 잇몸 상태의 진단을 위한 조성물을 제시할 수 있다.
- [0024] 아울러, 본 발명의 다른 일 측면에 따르면,
- [0025] 상기 기재된 하나 이상의 단백질 또는 이의 면역원성 단편을 검출하는 시약을 함유하는 조성물을 포함하는, 잇몸 상태의 진단용 키트를 제시할 수 있다.

발명의 효과

- [0027] 본 발명에 따른 타액 내 단백질 마커의 검출은 손쉽게 잇몸 질환의 유무를 판단하는데 도움을 줄 수 있으므로, 환자가 치료를 받아야 하는 시기를 조기에 결정할 수 있어 치주 질환의 효과적인 치료를 가능하게 한다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 프로테옴 분석에서 각 군 당 5명의 샘플, 3회 반복 실험에서 모두 검출된 단백질 수를 나타낸 벤다이어그램이다.
- 치주염 환자 군 5명의 3회 반복 실험에서 전회 검출되며 공통적으로 검출된 단백질 수는 110개이며, 이 중 26개(별표 1)는 치주염 환자 군에서는 모든 피험자에서 전회 검출되었으나 건강한 잇몸을 가진 군이나 치주염 치료 후의 군에서는 모든 피험자, 3회 반복 실험에서 검출되지 않은 경우가 있는 단백질이다.
- 잇몸이 건강한 군 5명에서 3회 반복 실험하여 전회 검출되며, 공통적으로 검출된 단백질 수는 101개이며, 이 중 24개(별표 2)는 잇몸이 건강한 군 5명의 모든 피험자에게서 전회 검출되었으나 치주염 환자 군이나, 치주염 치료 후의 군에서는 피험자 당 3회 반복 실험 중 검출되지 않은 경우가 있는 단백질이다.

치주염 환자 군의 치료 후 5명에서의 3회 반복 실험 중 모두 검출된 단백질 수는 109개로서 이 중 11개의 단백질(별표 3)은 건강한 군 5명에서의 전회 검출과 공통되는 단백질이다.

도 2는 15명의 타액 샘플로 전기영동을 수행하여 쿠마시브릴리안트 블루 R-250을 이용하여 젤을 염색하고 분자량에 따라 분리한 사진으로, 이후 MS/MS 분석을 진행하였다.

도 3a 내지 3c는 3개의 타액 샘플에서 얻은 mass spectrometer 이미지 중 일부를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 통해 본 발명의 구성 및 작용을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 다만, 이는 본 발명의 바람직한 예시로 제시된 것이며 어떠한 이유로도 이에 의해 본 발명이 제한되는 것으로 해석될 수는 없다.
- [0031] 여기에 기재되지 않은 내용은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 숙련된 자이면 충분히 기술적으로 유추할 수 있는 것이므로 그 설명을 생략하기로 한다.
- [0033] 본 발명에서 용어 "진단"은 질환 또는 병의 존재 또는 부존재를 확인하는 것을 지칭한다. 구체적으로, 상기 진단은 건강한 잇몸 상태, 치주 질환이 의심되는 상태, 치료를 통한 치주 질환이나 염증이 해소된 상태를 판정하는 것을 의미할 수 있다.
- [0034] 본 발명에서 용어 "진단 마커"는 건강한 잇몸 상태, 치주 질환이나 염증이 해소된 잇몸 상태와, 치주 질환이 의심되는 이상 상태를 판정할 수 있는 물질로서, 단백질, 폴리펩타이드, 핵산 또는 이의 단편과 같은 유기 생체분자를 포함한다.
- [0035] 본 발명에서 용어 "검출"은 정량 및/또는 정성 분석을 포함하는 것으로, 존재 또는 부존재의 검출, 존재하는 양(수준)에 대한 검출을 포함한다.
- [0036] 본 발명에서 용어 "시료"는 본 발명의 마커 단백질이 존재하는 대상체 유래 검체로서, 바람직하게는 비침습적으로 대상체로부터 채취 가능한 타액이다.
- [0037] 본 발명에서 용어 "치주 질환"은 이에 제한되는 것은 아니지만, 치주염, 치은염을 포함할 수 있다.
- [0038] 본 발명에서 용어 "정상(normal)"은 잇몸이 건강(healthy)하거나 치료 등으로 치주질환이나 염증이 해소된 상태를 의미하며, "이상(abnormal)"은 잇몸이 치주염 등 질환이 의심되는 증상을 나타내는 상태를 지칭한다.
- [0039] 본 발명에서 "및/또는"은 상기 연결어의 선행어(구), 후행어(구), 또는 선행어(구)와 후행어(구) 양자 모두를 의미한다.
- [0041] 본 출원인은 만성 치주 질환을 가진 개체의 시료에서 표 1a에 기재된 단백질의 발현이 증가되고, 건강한 잇몸을 가지거나 치주 질환 치료 후 염증이 해소된 개체의 시료에서 표 1b, 2, 3 및 4의 단백질의 발현이 증가된 것을 확인함으로써, 이들 단백질이 잇몸 상태를 진단하는데 도움이 되는 단백질 마커로 사용가능함을 확인하였다.

[0043]

[표 1a]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol %(그룹 평균)				검출된 사람(명)				검출 횟수(회)				Ratio		GO Biological Function
		Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group	Before	After	
P02042	Hemoglobin subunit delta	0.002	1.906	0.719	1	5	2	1	15	5	956.388	blood coagulation				
P68431	Histone H3.1	0.007	0.130	0.082	1	5	4	2	15	11	18.571	blood coagulation				
P22894	Neutrophil collagenase	0.008	0.024	0.019	4	5	5	10	15	12	2.962	collagen catabolic process/ neutrophil degranulation				
P35579	Myosin-9	0.004	0.012	0.017	4	5	5	11	15	14	2.845	actin cytoskeleton reorganization/leukocyte migration				
O75083	WD repeat-containing protein 1	0.007	0.018	0.012	5	5	4	13	15	12	2.701	actin filament depolymerization/neutrophil mediated immunity				
P08311	Cathepsin G	0.022	0.059	0.063	2	5	4	6	15	12	2.695	angiotensin maturation/antibacterial humoral response				
P48595	Serpin B10	0.008	0.020	0.018	4	5	4	9	15	11	2.581	negative regulation of endopeptidase activity/ neutrophil degranulation				
BDYIC4	Vimentin	0.011	0.027	0.018	2	5	4	5	15	7	2.408	NA				
P25815	Protein S100-P	0.032	0.069	0.046	5	5	5	13	15	14	2.159	endothelial cell migration/neutrophil degranulation				

[0044]

[0045] [표 1b]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol % (그룹 평균)				검출된 사람(명)				검출 횟수(회)				Ratio	GO Biological Function
		Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	0.013	0.012	5	5	5	5	14	15	13		
Q9Y524	Heme-binding protein 2	0.026	0.013	0.012	5	5	5	5	5	14	15	13	0.488	negative regulation of mitochondrial membrane potential/ neutrophil degranulation	
O43707	Alpha-actinin-4	0.102	0.047	0.064	5	5	5	5	5	14	15	14	0.460	actin filament bundle assembly/platelet degranulation	
P07237	Protein disulfide-isomerase	0.080	0.015	0.060	5	5	5	5	5	14	15	13	0.191	cell redox homeostasis/cellular response to IL7,12,23	

[0046]

[0047]

[표 2]

Uniprot ID Accession	Protein description	Protein mol % (그룹 평균)				검출된 시점(명)				검출 횟수(회)				Ratio		GO Biological Function
		Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before	After	
Q60218	Aldo-keto reductase family 1 member B10	0.040	0.002	0.014	5	4	5	5	15	6	13	18,095				cellular detoxification of aldehyde / daunorubicin metabolic process / doxorubicin metabolic process
Q02487	Desmocollin-2	0.058	0.007	0.026	5	5	5	5	15	10	14	7,711				cell adhesion / keratinization
Q9NP55	BPI fold-containing family A member 1	0.071	0.011	0.069	5	4	4	5	15	11	10	6,552				innate immune response
Q8NFT8	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor	0.005	0.001	0.004	5	4	5	5	15	5	12	5,817				Notch signaling pathway / endocytosis / skeletal muscle fiber development
P55058	Phospholipid transfer protein	0.040	0.008	0.037	5	3	4	5	15	8	11	5,313				ceramide transport / lipid metabolic process
P17900	Ganglioside GM2 activator	0.029	0.007	0.011	5	5	4	5	15	10	10	4,011				neutrophil degranulation / ganglioside catabolic process / oligosaccharide catabolic process
A0A0A0M515	Ig heavy variable 3-49	0.031	0.008	0.013	5	5	5	5	15	7	12	3,821				B cell receptor signaling pathway / innate immune response
P18510-2	Interleukin-1 receptor antagonist protein	0.138	0.036	0.046	5	5	5	5	15	13	13	3,781				immune response
Q96DR5	BPI fold-containing family A member 2	0.605	0.163	0.704	5	4	5	5	15	11	14	3,708				antimicrobial humoral response
P40199	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6	0.020	0.006	0.012	5	5	5	5	15	11	14	3,412				leukocyte migration / apoptotic process / neutrophil degranulation
P10909-2	Isoform 2 of Clusterin	0.038	0.011	0.037	5	5	5	5	15	12	14	3,404				immune complex clearance / innate immune response / lipid metabolic process / platelet

[0048]

[0049]

P02538,	KRT6A Keratin, type II	0.199	0.061	0.114	5	5	5	5	15	12	13	3.281	antimicrobial humoral immune response / keratinization / cell differentiation,
P02750,	cytoskeletal 6A, Leucine-rich alpha-2- glycoprotein,	0.036	0.013	0.027	5	5	5	5	15	14	13	2.862	neutrophil degranulation / positive regulation of endothelial cell proliferation,
P22079,	Lactoperoxidase,	0.209	0.084	0.205	5	5	5	5	15	13	14	2.475	cell redox homeostasis / defense response to bacterium,
AOA0G2JMB2,	Ig heavy constant alpha 2 (Fragment),	1.056	0.460	0.469	5	4	3	15	12	12	8	2.296	NA,
P0DOY2,	Ig lambda constant 2,	4.221	1.850	3.218	5	5	5	5	15	12	12	2.282	innate immune response,
Q9UGM3,	Deleted in malignant brain tumors 1 protein,	0.036	0.016	0.026	5	5	5	5	15	13	12	2.240	innate immune response / epithelial cell differentiation,
P01871,	Ig heavy constant mu,	0.371	0.177	0.187	5	5	5	5	15	14	14	2.100	immune response,
P04406,	Glyceraldehyde- 3-phosphate dehydrogenase,	0.201	0.098	0.288	5	5	5	5	15	13	13	2.050	canonical glycolysis/ microtubule cytoskeleton organization/ antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptide,

[0050]

[표 3]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol % (그룹 평균)				검출된 사람(명)				검출 횟수(회)				Ratio		GO Biological Function
		Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	0.137	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	5	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	15	Healthy	Before Treatment	
P00558	Phosphoglycerate kinase 1	0.373	0.084	0.137	5	5	5	5	5	15	14	15	4.452	canonical glycolysis		
Q6UWP8	Suprabasin	0.009	0.003	0.008	5	5	5	5	5	15	13	15	3.197	NA		
Q8TDL5	BPI fold-containing family 8 member 1	0.153	0.051	0.180	5	4	5	5	5	15	11	15	3.021	antimicrobial humoral response		
Q8TAX7	Mucin-7	0.021	0.009	0.020	5	5	5	5	5	15	14	15	2.385	antimicrobial humoral immune response		
P07355	Anneirin A2	0.041	0.018	0.066	5	5	5	5	5	15	12	15	2.304	angiogenesis / osteoclast development / neutrophil degranulation		
P23280	Carbonic anhydrase 6	0.302	0.148	0.294	5	5	5	5	5	15	14	15	2.041	bicarbonate transport		
P35527	Keratin, type I cytoskeletal 9	1.464	0.803	1.146	5	5	5	5	5	15	14	15	1.822	keratinization		
P01011	Alpha-1-antichymotrypsin	0.035	0.020	0.043	5	4	5	5	5	15	12	15	1.758	acute-phase response / inflammatory response		
P01700	Ig lambda variable 1-47	0.081	0.052	0.068	5	5	5	5	5	15	14	15	1.554	immune response		

[0051]

[0052] [표 4]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol %(그룹 평균)				검출된 사람(명)				검출 횟수(회)				Ratio	GO Biological Function
		Before		After		Before		After		Before		After			
		Healthy group	Treatment group	Healthy group	Treatment group	Healthy group	Treatment group	Healthy group	Treatment group	Healthy group	Treatment group	Healthy group	Treatment group		
P30086	Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	0.204	0.049	0.149	5	5	5	5	5	15	15	15	15	4.207	MAPK cascade
Q02413	Desmoglein-1	0.024	0.007	0.022	5	5	5	5	5	15	15	15	15	3.583	cell-cell adhesion / keratinization
P25311	Zinc-alpha-2-glycoprotein	2.057	1.025	2.141	5	5	5	5	5	15	15	15	15	2.007	cell adhesion / immune response

[0053]

[0055] 이때, 치주 질환의 치료 또는 염증의 해소는 치료 전에 비해 임상적으로 모든 수치에 있어 개선이 된 것으로 확인하였다. 구체적으로, 치료 전에 비해 전체 치아의 치주낭 깊이와 임상부착수준은 감소하였고 전체 치아 중 탐침시 출혈 (BOP, bleeding on probing)의 백분율이 69.71% (전체 치아면의 69.71%가 탐침시 출혈을 보임을 의미)에서 치료 후 24.10%로 감소하였다. 또한 심한 치주염이 이환된 부위의 분포를 보여주는 지표인 치주낭 깊이가 5mm 이상이 곳의 백분율은 치료 전에는 평균 38.4인데 반해 치료 후에는 7.8 백분율로 감소하였다. 이러한 치주염의 심도를 보여주는 지표의 감소를 통해 치주질환이 치료되었거나 염증이 해소된 것으로 평가하였다(표 5 참조).

[0057] 이에 따라, 본 발명은

[0058] 잇몸 상태의 진단에 필요한 정보를 제공하기 위하여,

[0059] i) 피험체의 시료로부터 표 1a, 1b, 2, 3 및 4에 기재된 하나 이상의 단백질을 검출하는 단계; 및

- [0060] ii) 상기 기재된 하나 이상의 단백질이 대조군 시료와 비교하여 증가하거나 감소한 경우, 잇몸 상태의 진단과 관련시키는 단계를 포함하는, 잇몸 상태 진단용 마커 단백질의 검출방법을 제시할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 방법에서 표 1a에 기재된 하나 이상의 단백질이 정상 대조군 시료와 비교하여 증가하고 및/또는 표 1b, 2, 3 및 4에 기재된 하나 이상의 단백질이 정상 대조군 시료와 비교하여 감소하는 경우 이상 잇몸 상태로 판정할 수 있다.
- [0062] 또한, 표 1a에 기재된 하나 이상의 단백질이 이상 대조군 시료와 비교하여 감소하고 및/또는 표 1b, 2, 3 및 4에 기재된 하나 이상의 단백질이 이상 대조군 시료와 비교하여 증가한 경우 정상 잇몸 상태로 판정할 수 있다.
- [0063] 정상 대조군은 치주 질환이 발생하지 않은 대상체 또는 투약이나 시술 등의 치료를 받아 병증이 치료된 대상체의 시료일 수 있고, 이상 대조군은 치주 질환이 발생한 대상체의 시료일 수 있다.
- [0064] 일 구체예에서 상기 판정은 상기 표에 기재된 단백질 마커의 검출 결과 (단백질 발현 수준이나 농도)를 대조군에서 결정된 상기 각 마커에 대한 임계값과 비교하여 수행할 수 있다.
- [0065] 일 구체예에서 각 단백질 마커마다 정상 혹은 이상 범위의 임계값을 결정할 수 있다. 예를 들어, 대상체의 시료 내 해당 마커의 값이, 임계값보다 약 30% 이상, 약 50% 이상 또는 약 70% 이상 증가한 경우 치주 질환이 의심되는 이상 상태로 진단하거나 정상 잇몸 상태로 진단할 수 있다.
- [0066] 또는/이와 동시에 대상체의 시료 내 해당 마커의 값이, 임계값보다 약 30% 이상, 약 50% 이상 또는 약 70% 이상 감소한 경우 치주 질환이 의심되는 이상 상태로 진단하거나 정상 잇몸 상태로 진단할 수 있다.
- [0067] 일 구체예에서 대상체의 시료내 해당 마커의 검출값과 대조군의 해당 마커의 검출값의 비를 구하여 그 비가 2.0 이상일 경우 치주 질환이 의심되는 이상 상태로 진단하거나 정상 잇몸 상태로 진단할 수도 있다.
- [0068] 또한, 상기 판정은 표 1a, 1b, 2, 3 및 4에 기재된 여러 단백질 마커를 조합하여 판정하는 경우 진단의 정확도를 더 높일 수 있다.
- [0069] 한편, 본 발명의 방법은 치주질환 진단에 사용되었던 종래의 임상 정보와 함께 사용되어 진단의 정확성을 더 높일 수 있다. 상기 임상 정보는 치주낭 깊이와 방사선 사진상의 골소실, 탐침시 출혈여부를 포함한다.
- [0070] 표 1a에 기재된 단백질은 치주 질환을 가진 5인의 시료 모두에서 각각 반복적으로 3회 검출되었고, 건강한 잇몸을 가지거나 치주 질환 치료 후 염증이 해소된 개체의 시료에서는 전혀 검출되지는 않았으며 검출시 그 비율이 2배 이상 차이 나는 단백질이다.
- [0071] 상기 나열된 단백질의 아미노산 서열은 공지된 유전자 데이터베이스 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Unitprot ID에 나타나 있다. 구체적으로, Hemoglobin subunit delta, Histone H3.1, Neutrophil collagenase, Myosin-9, WD repeat-containing protein 1, Cathepsin G, Serpin B10, Vimentin 및 Protein S100-P는 순차적으로 P02042, P68431, P22894, P35579, O75083, P08311, P48595, B0YJC4, 및 P25815의 Uniprot ID 등록번호를 가지며, 각각 순차적으로 서열목록의 서열번호 1 내지 9의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0072] 표 1b에 기재된 단백질은 치주 질환을 가진 5인의 시료 모두에서 각각 반복적으로 3회 검출되었고, 건강한 잇몸을 가지거나 치주 질환 치료 후 염증이 해소된 개체의 시료에서는 전혀 검출되지는 않았으며 검출시 건강 군에서의 비율이 치주질환 군에서의 비율에 비해 2배 이상 차이 나는 단백질이다.
- [0073] 상기 나열된 단백질의 아미노산 서열은 공지된 유전자 데이터베이스 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Unitprot ID에 나타나 있다. 구체적으로, Heme-binding protein 2, Alpha-actinin-4, 및 Protein disulfide-isomerase는 순차적으로 Q9Y5Z4, O43707 및 P07237의 Uniprot ID 등록번호를 가지며, 각각 순차적으로 서열목록의 서열번호 10 내지 12의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0074] 표 2에 기재된 단백질은 치주 조직이 건강한 5인의 시료 모두에서 각각 반복적으로 3회 검출되었고, 치주 치료 전후의 군에서는 전혀 검출되지는 않았으나, 검출시 그 비율이 건강한 군과 치주질환 군에서 2배 이상 차이는 19개 단백질이다.
- [0075] 상기 나열된 단백질의 아미노산 서열은 공지된 유전자 데이터베이스 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Unitprot ID에 나타나 있다. 구체적으로, Aldo-keto reductase family 1 member B10, Desmocollin-2, BPI fold-containing family A member 1, Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor, Phospholipid transfer protein, Ganglioside GM2 activator, Ig heavy variable 3-49, Isoform 2 of

Interleukin-1 receptor antagonist protein, BPI fold-containing family A member 2, Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6, Isoform 2 of Clusterin, KRT6A Keratin, type II cytoskeletal 6A, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein, Lactoperoxidase, Ig heavy constant alpha 2, Ig lambda constant 2, Deleted in malignant brain tumors 1 protein, Ig heavy constant mu 및 Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 는 순차적으로 Q060218, Q02487, Q9NP55, Q8NFT8, P55058, P17900, A0A0A0MS15, P18510-2, Q96DR5, P40199, P10909-2, P02538, P02750, P22079, A0A0G2JMB2, P0DOY2, Q9UGM3, P01871 및 P04406의 Uniprot ID 등록번호를 가지며, 각각 순차적으로 서열목록의 서열번호 13 내지 31의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0076] 표 3에 기재된 단백질은 치주 조직이 건강한 5인의 시료와 치주 치료 후의 5인의 시료 모두에서 각각 반복적으로 3회 검출되었고, 치주염 군에서는 전혀 검출되지는 않았으며 검출시 그 비율이 건강한 군과 치주질환 군에서 1.5배 이상 차이 나는 9개 단백질이다.

[0077] 상기 나열된 단백질의 아미노산 서열은 공지된 유전자 데이터베이스 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Unitprot ID에 나타나 있다. 구체적으로, Phosphoglycerate kinase 1, Suprabasin, BPI fold-containing family B member 1, Mucin-7, Annexin A2, Carbonic anhydrase 6, Keratin, type I cytoskeletal 9, Alpha-1-antichymotrypsin, 및 Ig lambda variable 1-47은 순차적으로 P00558, Q6UWP8, Q8TDL5, Q8TAX7, P07355-2, P23280-2, P35527, P01011, 및 P01700의 Uniprot ID 등록번호를 가지며, 순차적으로 서열목록의 서열번호 32 내지 40의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0078] 표 4에는 정상 잇몸을 가진 5인 및 치주 질환 치료 후 염증이 해소된 5인의 시료, 치주 질환이 있는 5인의 모두에서 각각 반복적으로 3회 검출된 단백질 60개 중 건강군에서의 평균 mol%가 치주 질환 군에서 보다 2배 이상인 단백질 3개를 나열하였다.

[0079] 상기 나열된 단백질의 아미노산 서열은 공지된 유전자 데이터베이스 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Unitprot ID에 나타나 있다. 구체적으로, Phosphatidylethanolamine-binding protein 1, Desmoglein-1 및 Zinc-alpha-2-glycoprotein은 순차적으로 P30086, Q02413 및 P25311의 Uniprot ID 등록번호를 가지며, 각각 순차적으로 서열목록의 서열번호 41 내지 43의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0081] 일 구체예에서 대상체의 시료로부터 마커 단백질을 검출하는 과정은 당업계에서 일반적으로 알려진 방법을 이용하여 수행할 수 있다.

[0082] 예를 들어, 상기 마커 단백질의 검출은 마커 단백질 또는 이의 단편과 이에 대한 항체에 의해 형성된 항원-항체 복합체를 검출하는 방식에 의하며, 이는 당업계에서 알려진 웨스턴블로팅 (western blot), ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 면역침전분석법 (immunoprecipitation Assay), 보체고정분석법 (complement fixation assay), RIA(Radio Immuno Assay), 유세포분석 (fluorescence activated cell sorter, FACS) 등에 의해 수행될 수 있다.

[0083] 구체적으로, ELISA(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay 등과 같은 샌드위치 방식의 면역분석법이 사용될 수 있다.

[0084] 상기 면역분석의 방법은 예를 들면 Enzyme Immunoassay, E. T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1980; Gaastra, W., Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), in Methods in Molecular Biology, Vol. 1, Walker, J.M. ed., Humana Press, NJ, 1984 등에 기재되어 있다. 상술한 면역분석 과정에 의한 최종적인 시그널의 세기를 분석하여 즉, 대조군 검체와의 시그널 대조를 수행함으로써, 병증, 질환 또는 상태의 진단 등과 연관시킬 수 있다.

[0085] 상술한 방법에 사용되는 검출 시약은 예를 들면 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 기질, 앵타머, 아비머, 펩티도모방체, 수용체, 리간드 또는 보조인자를 포함할 수 있다.

[0086] 일 구체예에서 상기 검출 시약은 본원에 따른 마커 단백질 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체로 이를 이용하면 시료 중 단백질을 정량하거나 정성적으로 분석 가능하다.

[0088] 또한, 본 발명의 다른 일 측면에 따르면, 타액에 존재하는 표 1a, 1b, 2, 3 및 4의 단백질 또는 이것의 단편에

특이적으로 결합하는 항체를 유효성분으로 포함하는, 잇몸 상태의 진단을 위한 조성물을 제시할 수 있다. 상기 조성물은 잇몸 상태를 진단하거나 진단의 보조용으로 사용될 수 있다.

- [0089] 상기 항체는 시료 중 단백질의 유무나 발현 수준을 측정할 수 있으며, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 또는 재조합 항체로서, 상기 마커 단백질 또는 이의 단편에 특이적이다. 모노클로날 항체는 당해 분야에 널리 공지된 하이브리도마 방법 (Kohler 및 Milstein(1976), European journal of Immunology 6:511-519), 또는 파지 항체 라이브러리 (Clarkson et al, Nature, 352:624-628, 1991; Marks et al, J. Mol. Biol.,222:58, 1-597, 1991) 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 폴리클로날 항체는 단백질을 항원을 동물에 주입하고 동물로부터 항체를 포함하는 혈청을 수득하는 것을 포함하여 당업계에서 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 폴리클로날 항체는 개, 염소, 양, 토끼, 원숭이, 말, 돼지, 및 소 등을 포함하는 임의의 동물로부터 제조하는 것이 가능하다. 또한, 상기 항체에는 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 등이 포함된다. 나아가, 상기 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 완전한 형태의 항체 및 이것의 기능적 단편을 포함한다. 상기 항체의 기능적 단편은 항원 결합기능을 보유하는 단편을 의미하며 Fab, F(ab'), F(ab')₂ 및 Fv 등을 포함한다.
- [0091] 또한, 본 발명은 대상체의 시료에서 상대적으로 발현량이 증가하는 단백질로서, 표 1a, 1b, 2, 3 및 4에서 선택된 하나 이상의 단백질의 유무 또는 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는, 잇몸 상태 진단용 키트를 제시할 수 있다.
- [0092] 상기 키트는 대상체의 시료 내 상기 단백질 마커의 발현 수준을 측정하는 제제 뿐만 아니라, 단백질 수준의 분석에 적합한 하나 이상의 조성물, 용액 또는 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 키트는 마커를 인식하는 항체, 상기 항체의 면역학적 검출을 위하여 기질, 완충용액, 검출 라벨로 표지된 2차 항체, 및 발색 기질 등을 포함할 수 있다.
- [0093] 예를 들어, 상기 키트는 ELISA 키트, 샌드위치 ELISA 등의 ELISA 방법을 수행하기 위해 필요한 성분을 포함할 수 있다. 즉, 상기 ELISA 키트는 상기 단백질 마커에 특이적인 항체를 포함하고, 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단 (chromophores), 효소 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 기타 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0094] 상기 진단용 키트는 웨스턴 블로팅, 면역침전분석법, 보체고정분석법, 유세포분석, 또는 마이크로어레이용 키트로 일 수 있다.
- [0095] 추가적으로, 본 발명의 키트는 분석에 필요한 하나 이상의 부가 성분을 포함할 수 있으며, 예를 들면 검출에 필요한 완충액, 시료 준비에 필요한 시약, 시료 채취용 도구 또는 음성 및/또는 양성 대조군, 바이오마커의 사용법에 대한 안내서를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0096] 본 발명의 단백질 마커를 이용하는 잇몸 진단용 키트는 치주염과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려진 심혈관계 질환, 조산, 당뇨, 뇌혈관계 질환, 폐렴 등의 전신적 질환의 원인으로 작용하였는지 감별이 필요한 다른 내과 영역에서 잇몸의 정상 상태의 유무를 손쉽게 진단하는데 도움을 줄 수 있다.
- [0097] 치주 질환이 현재 진행 상태인지 또는 치료 후 조직 파괴가 멈추었는지를 보여줄 수 있는 진단 키트의 개발이 중요한데, 현재의 진단법은 치주염에 의한 조직 및 치조골의 파괴가 진행되고 있는지에 대한 현재 상태를 보여주기 어렵고, 치료가 이루어진 후 이에 따른 치료 효과 및 조직의 파괴가 멈추었는지에 대해서도 보여줄 수 없는 한계가 있다.
- [0098] 본 발명의 타액 단백질 마커의 검출을 이용한 잇몸 진단법은 치은 조직에서 기원한, 염증 반응에 관계된 타액 내 단백질들을 검출하여 잇몸 조직에서 실제적인 염증이 일어나고 있는지 여부를 잘 보여줄 수 있다.
- [0099] 예를 들어, 상기 단백질들이 상대적으로 낮은 농도로 타액 내 존재한다는 것은 잇몸 염증 반응이 없거나 감소되어 있다는 상태를 나타낼 수 있다. 표 1에 제시된 단백질 중 Hemoglobin subunit delta 및 Histone H3.1은 치은 조직 내 염증 반응을 통한 혈관의 확장을 통한 혈액의 유출을 보여줄 수 있는 마커일 수 있다. Serpin B10, Protein S100-P 등은 치은 조직 내 호중구의 활성화를 보여줄 수 있다. Neutrophil Collagenase는 치은 조직 내 단백질분해효소를 나타내는 지표로 해당 단백질의 증가는 치은 조직의 파괴 가능성을 보여줄 수 있다. 이렇듯 타액 내 특정 단백질의 증가는 치은 조직 내 염증 반응을 직접적으로 보여주는 지표로 작용할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 표 1a, 1b, 2, 3 및 표 4의 단백질들은 잇몸이 정상상태와 이상상태 간 타액 내 발현(존재 여부 포함)이 크게 차이가 나는 단백질들로서, 그룹 내 5인 모두에서 3회 반복 실험에서 비슷한 결과를 나타내었으며

로, 일반적으로 적용가능한 잇몸 상태 진단용 마커로 이용하거나, 잇몸 상태 진단에 보조적인 지표로 유용하게 이용할 수 있다.

[0102] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다. 이는 본 발명의 예시를 위한 것으로, 이에 의하여 본 발명이 제한되는 것으로 해석될 수 없다.

[0103] <실시예>

[0105] 1. 실험 방법 및 재료 등

[0107] 1-1: 연구 참여자 및 타액의 채취

[0108] 5명의 건강한 잇몸을 가지고 있는 피험자와 5명의 치주염으로 진단된 환자에 대하여 타액을 채취하여 연구를 수행하였다. 본 연구에 관하여, 모든 피험자로부터 사전 동의를 얻어 아주대학교 치과병원과 서울성모병원 치주과에서 타액 채취를 하였고, 아주 대학교 치과 병원 (AJIRB-BMR-SMP-16)과 서울 성모병원 (KC16TIMI0755)의 인간 대상 기관 검토위원회의 승인을 받았다.

[0109] 구강에 교정기구를 가지고 있거나 치주염의 진행에 영향을 줄 수 있는 다른 전신병력이 있거나 흡연 습관이 있는 사람은 연구 대상자에 포함되지 않았고 검사 및 타액 샘플링 전 3 개월 동안 항생제 및 항균소염제를 복용한 사람들은 연구에서 제외되었다.

[0110] 평균 치주낭 깊이가 3 mm 미만이고 탐침시 출혈이 있는 부위가 20% 미만인 사람들이 건강한 잇몸을 가진 대상자로 분류되었다. 구강내 치아가 25개 이상 있으면서 치주낭 깊이 (PD)가 5mm 이상인 부위를 가진 치아가 8개 이상 포함되어 있으면 치주염 환자로 분류되었다. 모든 피험자는 타액 샘플링 전에 1 시간 동안 음식물 섭취, 입안 행균 (가글링) 및 칫솔질을 금지하도록 지시받았다. 각각의 피험자로부터 대략 3 ml의 비-자극성 타액 샘플을 채취한 후 타액 내 세균 및 이물질을 제거할 목적으로 13,200 rpm에서 5분 동안 원심분리하고 상층액을 채취하여 분석 전까지 -80℃에서 저장하였다. 치주염 환자는 총 4회의 비수술적 치주 치료를 받았으며, 치료 3 개월 후 타액 샘플링 및 임상 파라미터의 측정이 다시 수행되었다.

[0112] 1-2: 임상 지표 평가

[0113] 타액 제공자는 평균 연령 37세 (25-47세)의 건강한 잇몸을 가진 피험자 5명(여성 5명) 및 평균 연령 52세 (44-57세)의 치주염을 가진 피험자 5명(남성 3명과 여성 2명)이었다. 이들을 잇몸이 건강(정상)한 그룹, 치주염의 치료 전 및 치료 후 그룹의 총 3 개의 그룹으로 나누어 분석하였다. 세 그룹의 임상 지표는 표 5에 정리되어 있다.

[0114] [표 5]

지표	정상	치주염	
		치료전	치료후
The sum of whole mouth PI	19.6 (6/35)	38.4 (9/76)	11.6 (2/30)
PD (mm)	2.19 ± 0.08	3.72 ± 0.14	2.59 ± 0.23
CAL (mm)	2.29 ± 0.12	4.03 ± 0.21	3.14 ± 0.40
Count of sites with PD ≥ 5 mm	0	38.40 ± 4.23	7.80 ± 5.58
% BOP	10.00 ± 2.09	69.71 ± 8.85	24.10 ± 6.46

[0115]

[0116] 표 5에서 the sum of whole mouth PI는 치아의 밖쪽과 안쪽에서 치태 지수(Plaque Index, 0= 전혀 치태가 없는

경우, 1= 치태가 연결되지 않고 한 개의 섬 형태를 지닐 때, 2= 치은변연을 따라 선의 형태로 치태가 있는 경우, 3= 치정부 1/3 부위에 치태가 있는 경우, 4= 치관의 2/3 부위에 치태가 있는 경우, 5= 치관 전체를 거의 치태가 덮은 경우로 숫자가 클수록 치주염의 원인이 되는 치태가 많음을 의미)를 측정하여 구강 안 모든 치아에서 그 합을 구한 수치를 의미하는 것으로, 정상 그룹에서는 19.6이고, 치주염 환자 그룹에서 치료 전에는 38.4이고 치료 후에는 11.6으로 정상인과 치주염 치료 후의 치태 지수가 치주염 치료 전보다 낮은 것을 알 수 있다.

[0117] PD (치주낭 깊이)는 한 치아의 바깥쪽과 안쪽에서 각각 3부위씩 총 6부위에 대해 치아와 잇몸 사이에 치주탐침 (Periodontal probe)을 넣어 깊이를 측정하여 전체 치아에 대해 평균을 구한 값으로 수치가 클수록 치주염이 심한 것을 의미한다. 정상 그룹의 경우는 전체 치아의 평균 PD (치주낭깊이)가 2.19인데 반해 치주염 치료 전에는 평균 PD가 3.72로 정상에 비해 치주염에서 높은 수치의 치주낭 깊이가 평균을 보여주었다. 치주염 치료에 의해 평균 PD는 2.59로 치주염 치료 전보다 감소하였음을 알 수 있다.

[0118] CAL (임상부착수준)은 한 치아의 밖쪽과 안쪽에서 각각 3부위씩 총 6부위에 대해 치주탐침 (Periodontal probe)에 의한 치주낭 깊이 측정에 치아의 백악법랑경계부에서 치은연까지의 치은퇴축을 더한 값으로 표의 수치는 구강안 전체 치아에 대한 임상부착수준의 평균을 구한 값으로 치주낭 깊이가 갖는 의미와 마찬가지로 수치가 클수록 치주염의 정도가 심하다는 것을 의미한다. 정상 그룹의 경우는 전체 치아의 평균 CAL (임상부착수준)은 2.29인데 반해 치주염 치료 전에는 평균 CAL이 4.03으로 정상에 비해 치주염에서 높은 수치의 임상부착수준 평균을 보여주었다. 치주염 치료에 의해 평균 CAL은 3.14로 치주염 치료 전보다 감소하였음을 알 수 있다.

[0119] PD의 수치가 클수록 치주염으로 인한 조직 파괴가 증가되었음을 의미하는 것으로 5 mm이상의 치주낭을 보인다는 것은 심한 치주염으로 인한 골의 파괴가 있었음을 나타낸다고 할 수 있다. 정상 그룹의 경우는 전체 치아에서 치주낭 깊이가 5mm 이상인 곳이 전혀 없었음에 반해 치주염 치료 전에는 평균 38.4 곳에서 나타나 건강인에 비해 치주염 치료 전에 심한 골파괴가 있음을 보여준다고 할 수 있다. 반면 치주염 치료 후 5mm 이상 치주낭을 보이는 곳의 평균 수치는 7.8 곳으로 치주염 치료에 비해 현저하게 줄어들었음을 확인하였다.

[0120] %BOP는 한 치아에서 치주낭을 측정하면서 나타나는 출혈이 보이는 곳의 백분율을 구한 뒤 전체 치아의 평균을 보여주는 수치로 수치가 클수록 구강 안 치은의 염증이 심하다는 것을 보여준다. 건강한 군의 평균 %BOP (탐침 시 출혈 백분율)는 10.00인데 반해 치주염 치료 전은 69.71으로 치주염 치료 전에서 잇몸의 많은 염증이 있었음을 보여준다. 치주염 치료 후 이의 수치는 24.10으로 치료 전에 비해 현저히 줄어들어 치주염 치료에 의해 치은의 염증이 감소하였음을 보여준다.

[0121] 위에서 살펴본 바와 같이, 비수술적 치료 3개월 후에 치주염 환자의 모든 임상 지표의 개선이 관찰되었으며 이에 따라 비수술적 치료에 의해 치주 염증이 해소된 것으로 평가하였다.

[0123] 1-3: 단백질 분석 방법 (LS-MS/MS)

[0124] 준비된 타액 샘플을 다시 SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis) 버퍼 (1 M TRIS-HCl pH 6.8, 10% SDS, 1% 브로모페놀 블루, 글리세롤, β -메르캅토에탄올)에 용해시킨 후 10분간 가열하였다. 이것을 12% SDS-PAGE로 전기영동 시행 후 쿠마시브릴리안트 블루 R-250을 이용하여 젤을 염색하고 분자량에 따라 분리하였다 (도 2). Tryptic in-gel digestion을 시행한 후 50 mM 중탄산 암모늄, 50% 아세토니트릴과 5% 트리플루오로아세트산(TFA)으로 구성된 추출액으로 분리한 후 건조시켰다. 이후의 LC-MS/MS 분석을 위하여 0.5% TFA로 용해하였다.

[0125] 트립틱 펩티드 샘플을 5 μ l씩 나노 전기스프레이이온원(Dionex)이 연결된 Q Exactive Plus 질량분석기 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA)가 결합된 Ultimate 3000 UPLC system (Dionex, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 분리하였다. 컬럼을 통해 분리된 펩티드는 300 나노리터/분의 속도로 15 cm X 75 μ m i.d. Acclaim PepMap RSLC C18 역상 분리관 (Thermo Scientific)으로 보내어 3시간에 걸쳐 0.1% formic acid 내 0-65% 아세토니트릴 농도 정도에 따라 분리하였다.

[0126] 모든 MS와 MS/MS 스펙트럼은 자동 전환 방식으로 데이터-의존 토폰 모드로 획득하였다. 서베이 폴스캔 MS 스펙트럼 (m/z 150-2,000)은 70,000 (m/z 200) 해상도로 획득하였다. MS/MS 스펙트라는 UniProt human database를 활용하여 MASCOT v2.4 (Matrix Science, Inc., Boston, MA, USA) 로 검색하였다. 데이터 베이스 검색 조건으로 1) 시스템인의 카바미도메틸화 2) 메티오닌의 산화 3) 두 번의 트립신 분해 실패 3) 모이온 및 조각이온 간 질량 태성 10 ppm 이하를 선정하였다. 각 샘플 당 모두 3회 반복 분석하였다.

[0128] 2. 단백질 마커 선정

[0130] 2-1: 총 단백질 검출 결과

[0131] 전술한 단백질 분석방법으로 3회 반복 실험을 통하여 잇몸이 건강한 그룹의 5명, 치주염 환자 그룹의 치료 전 및 치료 후의 5명의 샘플에서 3회 모두 검출된 단백질은 총 168개였다.

[0132] 도 1을 참조하면, 잇몸이 건강한 그룹에서는 총 101개의 단백질, 치주염 치료전 환자의 그룹에서는 총 110개의 단백질, 치료 후에는 총 109개의 단백질이 검출되었다. 세 그룹에서 공통적으로 검출된 단백질은 60개였다. 치주염 치료 전의 환자 그룹에서만 발견되는 단백질은 26개, 건강한 그룹에서만 발견되는 단백질은 24개, 건강한 그룹 및 치료 후의 그룹에서 공통으로 발견되는 단백질은 11가지였다. 잇몸이 건강한 피험자 그룹, 치주염 치료 전 환자 그룹, 치료 후의 그룹 모두에서 발견되는 60개의 단백질 중 57개는 그룹 간 농도 차이가 유의하지 않아 바이오마커의 후보에서 제외하였다.

[0133] 마찬가지로 잇몸이 건강한 그룹과 치주염 치료 전의 대상자의 그룹에서 공통으로 검출되는 단백질 66개, 치료 전에도 발견되며 치료 후에도 검출되는 단백질 78개는 치주질환 또는 건강한 잇몸을 표시하는 바이오 마커 후보에서 제외하였다

[0135] 2-2: 치주 질환의 단백질 마커 선정

[0136] 본 발명의 프로테오믹스 분석을 이용하여 치주 조직에 염증이 있는 그룹의 5인 모두에서 3회 반복 검출되는 반면 건강한 군이나 치료 후 군에서는 전혀 검출되지 않는 별표 1의 26개의 단백질 중에서 건강한 군이나 치료 후 군에서의 평균 단백질 농도와 2배 이상 차이가 나는 단백질들을 표 1a 및 1b에 기재하였다. 표 1a의 Hemoglobin subunit delta, Histone H3.1, Neutrophil collagenase, Myosin-9, WD repeat-containing protein 1, Cathepsin G, Serpin B10, Vimentin, Protein S100-P는 치료 전에서 나타나는 농도가 1.906-0.069 mol%로, 건강군에 비해 956.388-2.159배 이상 높았다. 표 1b의 Heme-binding protein 2, Alpha-actinin-4, Protein disulfide-isomerase는 치주염 군 5명에게서 3회 모두 검출되었고, 건강군이나 치료 후 군에서는 전혀 검출되지 않았으나, 평균을 비교하면, 건강군에서 2배 이상 높게 나타났다.

[0137] 별표 1에서는 해당 단백질이 군 당 나타나는 단백질 몰%, 각 군당 검출된 사람수, 총 15회 반복 실험에서 검출된 횟수를 기록하였으며, 질환군(치료전)/건강군의 비율 순서로 별표 1에 나열하였다.

[0138] 별표 1의 26개 단백질은 5명 치주질환 환자의 타액 단백질을 3회 분석하여 3회 모두 검출된 경우로 3회 농도의 평균을 기록하였다. 잇몸이 건강한 군과 치주염 치료 후의 군에서 검출이 되지 않았다는 의미는 대상자의 타액을 3회 분석하였을 때 2회 이하로 검출되거나 3회 모두에서 검출되지 않은 것을 말한다. 해당 단백질의 아미노산 서열은 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Uniport ID를 통해 확인할 수 있으며, 첨부 서열목록의 서열번호 1 내지 9에 나타나 있다. GO biological function의 의미는 해당 단백질의 기능에 해당한다. NA로 표시된 경우는 해당 단백질의 기능이 밝혀지지 않은 경우에 해당한다.

[0139] [표 1]

UniProt ID, Protein description	Protein mol % (그룹 평균)		검출된 샘플(예)		검출 횟수(회)		Ratio, GO Biological Function	
	Healthy group	Treatment group	Before group	After group	Before group	After group	Before	After
P02042, Hemoglobin subunit delta	0.002	1.906	0.719	1	5	2	1	5
P68431, Histone H3.1	0.007	0.130	0.082	1	5	4	2	15
P22894, Neutrophil collagenase	0.008	0.024	0.019	4	5	5	10	15
P35579, Myosin-9	0.004	0.012	0.017	4	5	5	11	15
O75083, WD repeat-containing protein 1.4	0.007	0.018	0.012	5	5	4	13	15
P08311, Cathepsin G	0.022	0.059	0.063	2	5	4	6	15
P48595, Serpin B10	0.008	0.020	0.018	4	5	4	9	15
B0VJC4, Vimentin	0.011	0.027	0.018	2	5	4	5	15
P25815, Protein S100-P	0.032	0.069	0.046	5	5	5	13	15
Q6UX06, Olfactomedin-4	0.018	0.031	0.036	4	5	4	11	15
P46940, Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1	0.004	0.007	0.006	4	5	5	10	15
U3XP52, Myeloblastin	0.036	0.055	0.054	5	5	5	12	15
Q15084-5, Isoform 5 of Protein disulfide-isomerase A6	0.005	0.007	0.006	5	5	4	9	15
P00738, Haptoglobin	0.117	0.152	0.098	4	5	5	12	15

[0140]

A04286VF8 ₁	Ig heavy constant gamma 4 ₁	0.090	0.117	0.094	5	5	4	12	15	10	1.295	NA ₁
P19652 ₁	Alpha-1-acid glycoprotein 2 ₁	0.033	0.039	0.043	5	5	4	11	15	11	1.175	acute-phase response ₁
P52907 ₁	F-actin-capping protein subunit alpha-1 ₁	0.027	0.031	0.041	5	5	5	12	15	13	1.172	actin cytoskeleton organization/innate immune response ₁
O00764 ₁	Pyridoxal kinase ₁	0.022	0.024	0.032	4	5	5	10	15	14	1.134	cell population proliferation/ neutrophil degranulation ₁
P09960 ₁	Leukotriene A-4 hydrolase ₁	0.031	0.026	0.045	5	5	5	13	15	11	0.832	cellular lipid metabolic process/ neutrophil degranulation ₁
P11142 ₁	Heat shock cognate 71 kDa protein ₁	0.065	0.052	0.074	4	5	4	8	15	11	0.804	ATP metabolic process/ neutrophil degranulation ₁
P31946 ₁	14-3-3 protein beta/alpha ₁	0.173	0.121	0.127	4	5	5	11	15	14	0.699	cytoplasmic sequestering of protein ₁
P09972 ₁	Fructose-bisphosphate aldolase C ₁	0.040	0.026	0.029	5	5	4	13	15	12	0.632	canonical glycolysis/ neutrophil degranulation ₁
P61769 ₁	Beta-2-microglobulin ₁	0.137	0.085	0.136	5	5	5	14	15	13	0.623	antibacterial humoral response ₁
Q9V5Z4 ₁	Heme-binding protein 2 ₁	0.026	0.019	0.012	5	5	5	14	15	13	0.488	negative regulation of mitochondrial membrane potential/ neutrophil degranulation ₁
Q43707 ₁	Alpha-actinin-4 ₁	0.102	0.047	0.064	5	5	5	14	15	14	0.460	actin filament bundle assembly/platelet degranulation ₁
P07237 ₁	Protein disulfide-isomerase ₁	0.080	0.015	0.060	5	5	5	14	15	13	0.191	cell redox homeostasis/cellular response to IL7,12,23 ₁

각 단백질의 자세한 검출 횟수와 검출량은 별표 1-1에 표시되어 있다.

[0144] [별표 1-1]

Uniprot ID www.uniprot.org	Protein description	Protein mol % (개인 평균)														
		Healthy group					Before Treatment group					After Treatment group				
		1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
P02042	Hemoglobin subunit delta	0.000	0.010	0.000	0.000	0.000	1.321	3.170	1.848	2.482	0.712	0.000	0.000	0.000	3.341	0.254
P52907	F-actin-capping protein subunit alpha-1	0.036	0.032	0.048	0.007	0.009	0.056	0.026	0.044	0.021	0.009	0.074	0.048	0.011	0.044	0.031
P00738	Haptoglobin	0.136	0.042	0.231	0.000	0.175	0.087	0.138	0.188	0.108	0.240	0.100	0.157	0.012	0.052	0.170
B0YIC4	Vimentin	0.000	0.009	0.048	0.000	0.000	0.046	0.010	0.034	0.027	0.020	0.048	0.030	0.002	0.012	0.000
P68431	Histone H3.1	0.000	0.000	0.035	0.000	0.000	0.196	0.132	0.074	0.158	0.093	0.239	0.063	0.013	0.093	0.000
P09960	Leukotriene A4 hydrolase	0.056	0.021	0.067	0.005	0.007	0.046	0.034	0.025	0.011	0.013	0.125	0.052	0.018	0.004	0.027
P31946	14-3-3 protein beta/alpha	0.389	0.153	0.288	0.000	0.036	0.167	0.068	0.096	0.102	0.173	0.240	0.184	0.091	0.036	0.082
P09972	Fructose-bisphosphate aldolase C	0.094	0.023	0.069	0.007	0.009	0.057	0.011	0.024	0.014	0.022	0.058	0.045	0.000	0.019	0.025
A0A2B6VFJ8	Ig heavy constant gamma 4	0.112	0.112	0.059	0.132	0.036	0.159	0.071	0.097	0.138	0.120	0.168	0.102	0.000	0.167	0.032
O00764	Pyridoxal kinase	0.029	0.018	0.059	0.002	0.000	0.025	0.014	0.018	0.028	0.038	0.054	0.022	0.018	0.057	0.011
P61769	Beta-2-microglobulin	0.105	0.122	0.101	0.282	0.075	0.097	0.037	0.107	0.061	0.126	0.069	0.181	0.162	0.021	0.247
P22894	Neutrophil collagenase	0.003	0.005	0.012	0.000	0.020	0.032	0.010	0.031	0.019	0.028	0.032	0.008	0.004	0.039	0.015
P25815	Protein S100-P	0.022	0.037	0.052	0.023	0.026	0.058	0.048	0.057	0.099	0.082	0.056	0.038	0.036	0.067	0.033
P48595	Serpin B10	0.009	0.002	0.025	0.000	0.003	0.038	0.010	0.008	0.017	0.027	0.034	0.010	0.000	0.021	0.023
P08311	Cathepsin G	0.026	0.000	0.083	0.000	0.000	0.094	0.068	0.041	0.061	0.030	0.106	0.057	0.051	0.101	0.000
O75083	WD repeat-containing protein 1	0.008	0.004	0.017	0.001	0.003	0.022	0.009	0.010	0.026	0.022	0.025	0.011	0.000	0.020	0.005
U3KPS2	Myeloblastin	0.028	0.034	0.040	0.029	0.050	0.065	0.033	0.058	0.047	0.070	0.064	0.056	0.013	0.093	0.046
P07237	Protein disulfide-isomerase	0.199	0.023	0.166	0.007	0.006	0.024	0.009	0.009	0.015	0.019	0.213	0.075	0.002	0.005	0.004
P11142	Heat shock cognate 71 kDa protein	0.157	0.008	0.150	0.010	0.000	0.117	0.017	0.040	0.042	0.045	0.166	0.085	0.029	0.089	0.000
Q9Y5Z4	Heme-binding protein 2	0.045	0.015	0.048	0.008	0.015	0.011	0.005	0.011	0.014	0.023	0.015	0.019	0.009	0.016	0.003
O43707	Alpha-actinin-4	0.171	0.045	0.279	0.010	0.006	0.081	0.030	0.027	0.055	0.043	0.205	0.038	0.003	0.053	0.018
P35579	Myosin-9	0.001	0.012	0.008	0.000	0.000	0.007	0.016	0.012	0.015	0.010	0.034	0.008	0.003	0.017	0.022
P19652	Alpha-1-acid glycoprotein 2	0.054	0.013	0.024	0.030	0.044	0.014	0.037	0.074	0.031	0.037	0.016	0.063	0.000	0.068	0.068
Q15084-5	Isotform 5 of Protein disulfide-isomerase A6	0.010	0.002	0.011	0.001	0.001	0.013	0.002	0.004	0.006	0.009	0.013	0.007	0.001	0.008	0.000
Q6UX06	Olfactomedin-4	0.000	0.036	0.030	0.010	0.015	0.055	0.016	0.015	0.024	0.047	0.060	0.029	0.000	0.072	0.019
P46940	Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1	0.005	0.004	0.013	0.000	0.000	0.013	0.004	0.005	0.006	0.005	0.014	0.003	0.002	0.008	0.002

[0145]

[0147] 2-3: 건강한 잇몸의 마커 단백질 선정

[0148] 우선, 치주염군의 5명의 샘플의 3회 반복 분석에서 모두 검출된 별표 1의 26개의 단백질 중 실제 검출 mol%를 건강 군과 비교한 경우, 잇몸이 건강한 군에서 2배 이상 높게 나타난 단백질 3개를 선정하여 표 1b에 나타내었다. 해당 단백질의 아미노산 서열은 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Uniprot ID를 통해 확인할 수 있으며, 첨부 서열목록의 서열번호 10 내지 12에 나타나 있다. GO biological function의 의미는 해당 단백질의 기능에 해당한다. NA로 표시된 경우는 해당 단백질의 기능이 밝혀지지 않은 경우에 해당한다.

[0149] 이어서, 잇몸이 건강한 군의 5인의 시료의 3회 반복 실험에서 모두 검출되면서, 치주염 치료 전이나 치료 후 군의 타액에서는 전혀 검출되지 않는 별표 2의 24개의 단백질 중에서 건강군에서의 mol%가 치주질환이 있는 군에서의 mol%가 2배 이상 높은 단백질 19개를 선정하였다 (표 2). 해당 24개 단백질은 5명 잇몸이 건강한 사람의 타액 단백질을 3회 분석하여 3회 모두 검출된 경우로 3회 농도의 평균을 기록하였다. 치주염 치료 전후에 검출이 되지 않았다는 의미는 대상자의 타액을 3회 분석하였을 때 2회 이하로 검출되거나 3회 모두에서 검출되지 않은 경우이다. 표 2의 단백질의 아미노산 서열은 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Uniprot ID를 통해 확인할 수 있으며, 첨부 서열목록의 서열번호 13 내지 31에 나타나 있다. GO biological function의 의미는 해당 단백질의 기능에 해당한다. NA로 표시된 경우는 해당 단백질의 기능이 밝혀지지 않은 경우에 해당한다.

[0150] [표 2]

[0151]

UniProtID	Protein description	Protein mol%(그룹 평균)				검출된 서열(%)				검출 횟수(회)				Ratio	GO Biological Function
		Healthy group	Before treatment group	After treatment group	After treatment group	Healthy group	Before treatment group	After treatment group	After treatment group	Healthy group	Before treatment group	After treatment group	After treatment group		
Q60218	Aldo-keto reductase family 1 member B10	0.040	0.002	0.014	0.014	5	4	5	4	5	15	6	13	18.095	cellular detoxification of aldehyde / daunorubicin metabolic process / doxorubicin metabolic process
Q02487	Desmocollin-2	0.058	0.007	0.026	0.026	5	5	5	5	5	15	10	14	7.711	cell adhesion / keratinization
Q9NP55	BPI fold-containing family A member 1	0.071	0.011	0.069	0.069	5	4	4	4	4	15	11	10	6.552	innate immune response
Q8NFT8	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor	0.005	0.001	0.004	0.004	5	4	5	4	5	15	5	12	5.817	Notch signaling pathway / endocytosis / skeletal muscle fiber development
P55058	Phospholipid transfer protein	0.040	0.008	0.037	0.037	5	3	4	3	4	15	8	11	5.313	ceramide transport / lipid metabolic process
P17900	Ganglioside GM2 activator	0.029	0.007	0.011	0.011	5	5	4	5	4	15	10	10	4.011	neutrophil degranulation / ganglioside catabolic process / oligosaccharide catabolic process
A0A0A0MS15	Ig heavy variable 3-43	0.031	0.008	0.013	0.013	5	5	5	5	5	15	7	12	3.821	B cell receptor signaling pathway / innate immune response
P18510-2	Interleukin-1 receptor antagonist protein	0.138	0.036	0.046	0.046	5	5	5	5	5	15	13	13	3.781	immune response
Q96DR5	BPI fold-containing family A member 2	0.605	0.163	0.704	0.704	5	4	5	4	5	15	11	14	3.708	antimicrobial humoral response
P40199	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6	0.020	0.006	0.012	0.012	5	5	5	5	5	15	11	14	3.412	leukocyte migration / apoptotic process / neutrophil degranulation
P10909-2	isoform 2 of Clusterin	0.038	0.011	0.037	0.037	5	5	5	5	5	15	12	14	3.404	immune complex clearance / innate immune response / lipid metabolic process / platelet

[0153]

P02538 ₁	KRT6A Keratin, type II	0.199	0.061	0.114	5	5	5	15	12	13	3.287	antimicrobial humoral immune response / keratinization / cell differentiation ₁
P02750 ₁	cytoskeletal EA ₁ Leucine-rich alpha-2-glycoprotein ₁	0.036	0.013	0.027	5	5	5	15	14	13	2.862	neutrophil degranulation / positive regulation of endothelial cell proliferation ₁
P22079 ₁	Lactoperoxidase ₁	0.209	0.084	0.205	5	5	5	15	13	14	2.475	cell redox homeostasis / defense response to bacterium ₁
A0A0G2NB2 ₁	Ig heavy constant alpha 2	1.056	0.460	0.469	5	4	3	15	12	8	2.296	NA ₁
P0DOY2 ₁	(Fragment) ₁ Ig lambda constant 2 ₁	4.221	1.850	3.218	5	5	5	15	12	12	2.282	innate immune response ₁
Q9UGW3 ₁	Deleted in malignant brain tumors 1 protein ₁	0.036	0.016	0.026	5	5	5	15	13	12	2.240	innate immune response / epithelial cell differentiation ₁
P01871 ₁	Ig heavy constant mu ₁	0.371	0.177	0.187	5	5	5	15	14	14	2.100	immune response ₁
P04406 ₁	Glyceralehyde-3-phosphate dehydrogenase ₁	0.201	0.098	0.288	5	5	5	15	13	13	2.050	canonical glycolysis/ microtubule cytoskeleton organization / antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptide ₁
A0A0S9Y99 ₁	Ig-like domain-containing protein ₁	0.132	0.076	0.098	5	5	5	15	12	13	1.730	innate immune response ₁
P01782 ₁	Ig heavy variable 3-9 ₁	0.079	0.050	0.052	5	5	5	15	14	12	1.584	immune response ₁
P01019 ₁	Angiotensinogen ₁	0.010	0.006	0.012	5	4	5	15	12	14	1.578	cytokine secretion / aging / blood vessel remodeling / cell-cell signaling ₁
P03647 ₁	Apolipoprotein A-I ₁	0.247	0.184	0.204	5	4	5	15	10	12	1.348	cholesterol homeostasis / negative regulation of cytokine secretion involved in immune response / negative regulation of interleukin-1 beta secretion / negative regulation of inflammatory response ₁
P01008 ₁	Antithrombin-III ₁	0.011	0.013	0.010	5	5	4	15	13	11	0.784	blood coagulation / cellular protein metabolic process ₁

[0154]

각 단백질의 자세한 검색 횟수와 검색량은 별표 2-1에 표시되어 있다.

[0155] [별표 2-1]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol % (개인 평균)									
		Healthy group					Before Treatment group				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
P0DOY2	Ig lambda constant 2	3.632	2.545	1.829	7.390	5.710	1.472	1.364	1.825	2.574	2.013
A0A0G2JMB2	Ig heavy constant alpha 2 (Fragment)	0.691	0.992	0.537	1.855	1.205	0.758	0.388	0.609	0.545	0.000
Q96DR5	BPI fold-containing family A member 2	0.186	0.703	0.333	0.494	1.310	0.000	0.027	0.603	0.002	0.184
P01871	Ig heavy constant mu	0.205	0.252	0.183	0.449	0.765	0.084	0.044	0.200	0.046	0.509
P02647	Ig heavy constant alpha 1	0.198	0.140	0.258	0.208	0.433	0.000	0.051	0.765	0.006	0.096
P22079	Lactoperoxidase	0.091	0.274	0.166	0.209	0.305	0.093	0.038	0.178	0.044	0.070
P04406	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	0.312	0.120	0.310	0.197	0.065	0.118	0.177	0.178	0.002	0.014
P02538	KRT6A Keratin, type II cytoskeletal 6A	0.064	0.356	0.071	0.221	0.285	0.112	0.037	0.099	0.040	0.016
P18510-2	isoform 2 of Interleukin-1 receptor antagonist protein	0.309	0.074	0.125	0.083	0.098	0.065	0.011	0.026	0.021	0.059
A0A0I9Y999	Uncharacterized protein (Fragment) Ig-like domain-containing protein	0.107	0.059	0.071	0.164	0.257	0.045	0.023	0.093	0.061	0.157
P01782	Ig heavy variable 3-9	0.071	0.074	0.045	0.105	0.101	0.048	0.026	0.033	0.036	0.108
Q9NPF5	BPI fold-containing family A member 1	0.052	0.038	0.039	0.101	0.123	0.000	0.027	0.018	0.005	0.004
Q02487	Desmocollin-2	0.085	0.038	0.057	0.093	0.036	0.006	0.006	0.002	0.015	0.008
P55058	Phospholipid transfer protein	0.011	0.055	0.017	0.013	0.104	0.004	0.000	0.021	0.000	0.012
O60218	Aldo-keto reductase family 1 member B10	0.119	0.009	0.053	0.007	0.009	0.003	0.000	0.001	0.004	0.003
P10909-2	Isoform 2 of Clusterin	0.016	0.029	0.015	0.062	0.069	0.003	0.003	0.024	0.001	0.025
P02750	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	0.042	0.020	0.033	0.061	0.025	0.014	0.007	0.008	0.009	0.025
Q9UGM3	Deleted in malignant brain tumors 1 protein	0.020	0.045	0.019	0.041	0.052	0.005	0.009	0.021	0.012	0.033
A0A0A0M515	Ig heavy variable 3-49	0.013	0.039	0.011	0.044	0.048	0.006	0.008	0.003	0.002	0.021
P17900	Ganglioside GM2 activator	0.039	0.023	0.022	0.030	0.028	0.012	0.001	0.005	0.002	0.016
P40199	Carcinoma embryonic antigen-related cell adhesion molecule 6	0.015	0.011	0.018	0.030	0.026	0.010	0.002	0.004	0.006	0.008
P01008	Antithrombin-III	0.010	0.005	0.012	0.016	0.010	0.003	0.013	0.004	0.020	0.029
P01019	Angiotensinogen	0.010	0.007	0.004	0.016	0.013	0.006	0.009	0.009	0.007	0.000
Q9NFT6	Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor	0.003	0.004	0.004	0.005	0.008	0.002	0.000	0.001	0.000	0.001

[0156]

[0157] 또한, 잇몸이 건강한 군과 치주염 치료 후 모두의 타액에서는 3회 반복 실험 전체에서 검출되었으며, 치주염 치료 전 타액에서는 전혀 검출되지는 않은, 별표 3의 11개의 단백질 중에서 건강 군에서의 평균 mol%가 치주염 이 있는 사람들에서의 평균 mol% 보다 1.5배 이상 높은 단백질 9개를 선정하였고, 건강군/질환군의 비율 순으로 표 3에 나열하였다.

[0158] 상기 11개 단백질은 5명 잇몸이 건강한 사람과 5명의 치주염 치료 후의 타액 단백질을 3회 분석하여 3회 모두 검출된 경우로 3회 농도의 평균을 기록하였다. 치주염 치료 전에 검출이 되지 않았다는 의미는 대상자의 타액을 3회 분석하였을 때 2회 이하로 검출되거나 3회 모두에서 검출되지 않은 경우이다.

[0159] 표 3의 단백질의 아미노산 서열은 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Uniprot ID를 통해 확인할 수 있으며, 첨부 서열목록의 서열번호 32 내지 40에 나타나 있다. GO biological function의 의미는 해당 단백질의 기능이 해당한다. NA로 표시된 경우는 해당 단백질의 기능이 밝혀지지 않은 경우에 해당한다.

[0160] [별표 3]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol%(그룹 평균)				검출된 사람(명)				검출 횟수(회)				Ratio	GO Biological Function
		Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	After Treatment group	Before Treatment group		
P00556	Phosphoglycerate kinase 1	0.373	0.084	0.137	5	5	5	5	15	14	15	4,452	canonical glycolysis		
Q6UW96	Suprabasin	0.009	0.003	0.008	5	5	5	5	15	13	15	3,197	NA		
Q8TDJ5	BPI fold-containing family B member 1	0.153	0.051	0.180	5	4	5	5	15	11	15	3,021	antimicrobial humoral response		
Q8TAK7	Mucin-7	0.021	0.009	0.020	5	5	5	5	15	14	15	2,385	antimicrobial humoral immune response		
P07355	Annexin A2	0.041	0.018	0.066	5	5	5	5	15	12	15	2,304	angiogenesis/osteoclast development/neutrophil degranulation		
P23280	Carbonic anhydrase 6	0.302	0.148	0.294	5	5	5	5	15	14	15	2,041	bicarbonate transport		
P35527	Keratin type I cytoskeletal 9	1.464	0.803	1.146	5	5	5	5	15	14	15	1,822	keratinization		
P01011	Alpha-1-antichymotrypsin	0.035	0.020	0.043	5	4	5	5	15	12	15	1,758	acute-phase response/inflammatory response		
P01700	Ig lambda variable 1-47	0.081	0.052	0.068	5	5	5	5	15	14	15	1,554	immune response		
P60174	Triosephosphate isomerase	0.395	0.286	0.374	5	5	5	5	15	14	15	1,384	canonical glycolysis		
P04083	Annexin A1	0.070	0.057	0.119	5	5	5	5	15	14	15	1,224	actin cytoskeleton reorganization/neutrophil clearance		

[0161] [0162] 각 단백질의 자세한 검출 횟수와 검출량은 별표 3-1에 표시되어 있다.

[0164] [별표 3-1]

Uniprot ID Uniprot	Protein description Protein	Protein mol % (개인 평균)														
		Healthy group					Before Treatment group					After Treatment group				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
P35527	Keratin, type I cytoskeletal 9	0.574	3.260	0.630	1.901	0.953	0.810	0.823	1.115	0.816	0.753	0.555	1.087	0.965	1.926	1.196
P60174	Triosephosphate isomerase	0.693	0.255	0.641	0.223	0.166	0.419	0.147	0.271	0.175	0.416	0.556	0.411	0.250	0.366	0.285
P00558	Phosphoglycerate kinase 1	1.080	0.176	0.508	0.051	0.049	0.243	0.097	0.066	0.010	0.003	0.297	0.235	0.027	0.011	0.117
P23280	Carbonic anhydrase 6	0.103	0.447	0.251	0.287	0.423	0.147	0.075	0.248	0.096	0.175	0.213	0.308	0.466	0.157	0.327
Q8TDL5	BPI fold-containing family B member 1	0.252	0.042	0.092	0.208	0.171	0.038	0.155	0.007	0.054	0.000	0.102	0.621	0.084	0.036	0.060
P01700	Ig lambda variable 1047	0.069	0.063	0.065	0.110	0.096	0.028	0.023	0.026	0.052	0.130	0.031	0.073	0.046	0.066	0.125
P04083	Annexin A1	0.084	0.015	0.139	0.049	0.063	0.114	0.036	0.082	0.029	0.015	0.253	0.162	0.107	0.056	0.018
P07355	Annexin A2	0.045	0.049	0.040	0.040	0.034	0.034	0.007	0.025	0.007	0.016	0.063	0.075	0.081	0.065	0.045
P01011	Alpha-1-antitrypsin	0.016	0.023	0.010	0.088	0.036	0.024	0.027	0.000	0.019	0.030	0.038	0.044	0.042	0.030	0.062
Q8TAX7	Mucin-7	0.010	0.026	0.022	0.020	0.028	0.013	0.004	0.010	0.003	0.015	0.015	0.025	0.017	0.019	0.025
Q6UWR8	Suprabasin	0.006	0.010	0.009	0.013	0.008	0.003	0.002	0.004	0.002	0.004	0.004	0.007	0.007	0.012	0.008

[0165]

[0168] 마지막으로, 잇몸이 건강한 군과 치주염 치료 전후의 군의 타액 모두에서 검출되는 것 중 치주염 치료 전에서는 농도가 낮지만 치주염 치료 후에 농도가 2배 이상으로 증가하고 동시에 잇몸이 건강한 경우에도 치료 전보다 2배 이상 높은 경우의 단백질 3종을 별표 4 및 표 4에 나타내었다. 해당 3개 단백질은 5명 잇몸이 건강한 사람과 5명의 치주염 치료 전후의 타액 단백질을 3회 분석하여 3회 모두 검출된 경우로 3회 농도의 평균을 기록하였다. 가장 오른쪽 칸의 Ratio (비)는 치주염 치료 그룹 농도 대비 치주염 치료 후 농도비와 치주염 치료 전 그룹 농도 대비 건강한 그룹 농도비를 보여준다. 치주염 치료전에 비해 치료후와 건강한 잇몸에서 2배~4배 이상의 차이를 보여준다.

[0169] 별표 4 및 표 4의 단백질의 아미노산 서열은 UniProt (www.uniprot.org)에서 해당 Uniprot ID를 통해 확인할 수 있으며, 첨부 서열목록의 서열번호 41 내지 43에 나타나 있다. GO biological function의 의미는 해당 단백질의 기능에 해당한다. NA로 표시된 경우는 해당 단백질의 기능이 밝혀지지 않은 경우에 해당한다.

[0170] [별표 4]

Uniprot ID	Protein description	Protein mol%(그룹 평균)		검출된 사람(명)		검출 횟수(회)		Ratio	GO Biological Function	
		Healthy group	After Treatment group	Healthy group	Before Treatment group	Healthy group	Before Treatment group			
P30086	Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	0.204	0.049	0.149	5	5	5	15	4.207	MAPK cascade
Q02413	Desmoglein-1	0.024	0.007	0.022	5	5	5	15	3.583	cell-cell adhesion / keratinization
P25311	Zinc-alpha-2-glycoprotein	2.057	1.025	2.141	5	5	5	15	2.007	cell adhesion/ immune response

[0171]

[0172] 각 단백질의 자세한 검출 횟수와 검출량은 별표 4-1에 표시되어 있다.

[0173] [별표 4-1]

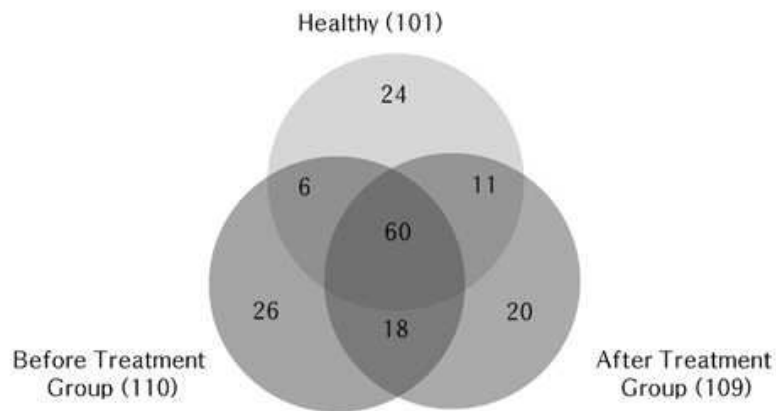
Uniprot ID, UniProt	Protein description, UniProt	Protein mol % (개인 평균)														
		Healthy group					Before Treatment group					After Treatment group				
		1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
P25311.	Zinc-alpha-2-glycoprotein	1.610	2.010	1.514	2.642	2.508	1.066	0.680	1.203	0.424	1.750	1.921	2.301	1.881	1.679	2.922
P30086.	Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	0.319	0.136	0.242	0.138	0.185	0.106	0.025	0.045	0.037	0.029	0.163	0.229	0.116	0.080	0.159
Q02413.	Desmoglein-1	0.036	0.017	0.023	0.028	0.014	0.009	0.004	0.009	0.004	0.007	0.023	0.028	0.021	0.022	0.016

[0174]

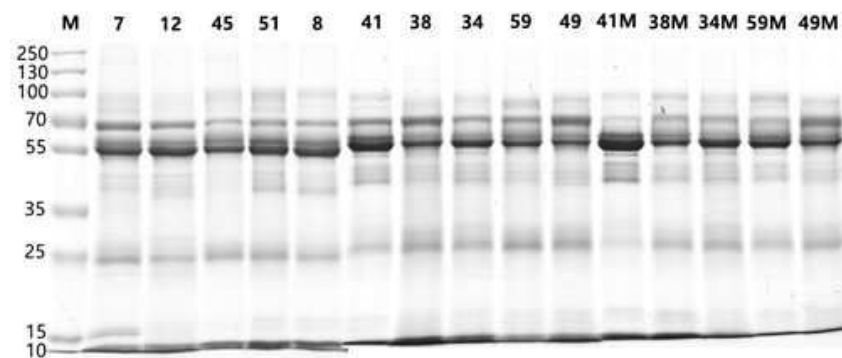
[0177] 이상 본 발명의 실시예들을 설명하였으나, 본 발명은 상기 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

도면

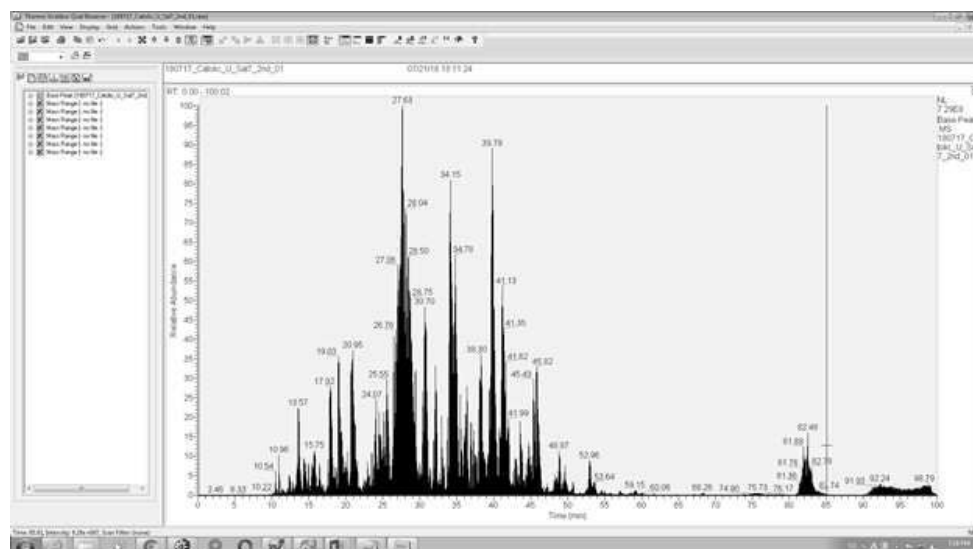
도면1



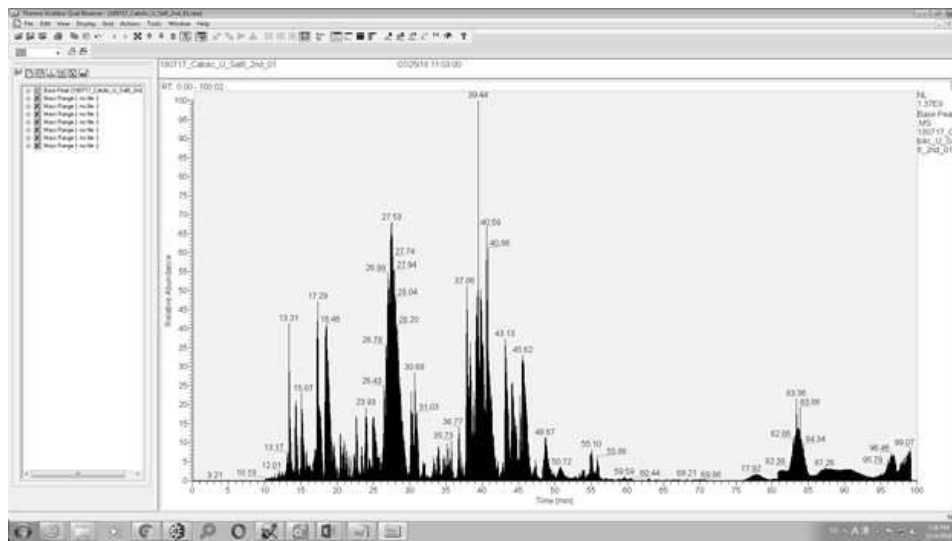
도면2



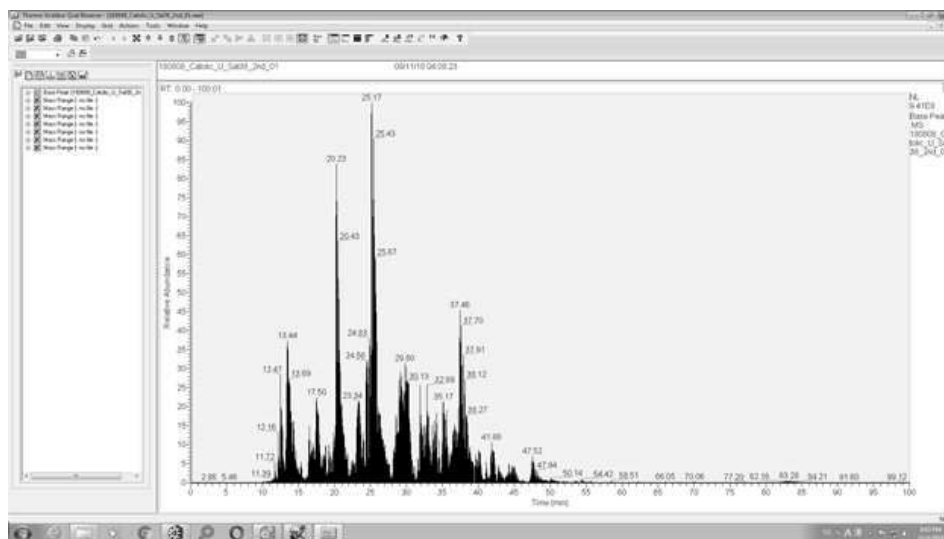
도면3a



도면3b



도면3c



서열 목록

- <110> AJOU University Industry-Academic Cooperation Foundation
- <120> Method of diagnosing periodontal conditions using salivary protein markers
- <130> AJP19424
- <160> 43
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 147
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Met Val His Leu Thr Pro Glu Glu Lys Thr Ala Val Asn Ala Leu Trp
1 5 10 15
Gly Lys Val Asn Val Asp Ala Val Gly Gly Glu Ala Leu Gly Arg Leu
20 25 30
Leu Val Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Phe Phe Glu Ser Phe Gly Asp
35 40 45
Leu Ser Ser Pro Asp Ala Val Met Gly Asn Pro Lys Val Lys Ala His
50 55 60
Gly Lys Lys Val Leu Gly Ala Phe Ser Asp Gly Leu Ala His Leu Asp
65 70 75 80
Asn Leu Lys Gly Thr Phe Ser Gln Leu Ser Glu Leu His Cys Asp Lys
85 90 95
Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Arg Leu Leu Gly Asn Val Leu Val
100 105 110
Cys Val Leu Ala Arg Asn Phe Gly Lys Glu Phe Thr Pro Gln Met Gln
115 120 125
Ala Ala Tyr Gln Lys Val Val Ala Gly Val Ala Asn Ala Leu Ala His
130 135 140
Lys Tyr His
145
<210> 2
<211> 136
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2
Met Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala
1 5 10 15
Pro Arg Lys Gln Leu Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro Ala
20 25 30
Thr Gly Gly Val Lys Lys Pro His Arg Tyr Arg Pro Gly Thr Val Ala
35 40 45
Leu Arg Glu Ile Arg Arg Tyr Gln Lys Ser Thr Glu Leu Leu Ile Arg

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

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

<210> 3

<211> 467

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Phe Ser Leu Lys Thr Leu Pro Phe Leu Leu Leu Leu His Val Gln

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

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

Val Glu Arg Ala Ile Lys Asp Ala Phe Glu Leu Trp Ser Val Ala Ser
130 135 140

Pro Leu Ile Phe Thr Arg Ile Ser Gln Gly Glu Ala Asp Ile Asn Ile

145 150 155 160

Ala Phe Tyr Gln Arg Asp His Gly Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro
165 170 175

Asn Gly Ile Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Gln Gly Ile Gly Gly
180 185 190

Asp Ala His Phe Asp Ala Glu Glu Thr Trp Thr Asn Thr Ser Ala Asn
195 200 205

Tyr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly
210 215 220

Leu Ala His Ser Ser Asp Pro Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Ala
225 230 235 240

Phe Arg Glu Thr Ser Asn Tyr Ser Leu Pro Gln Asp Asp Ile Asp Gly
245 250 255

Ile Gln Ala Ile Tyr Gly Leu Ser Ser Asn Pro Ile Gln Pro Thr Gly
260 265 270

Pro Ser Thr Pro Lys Pro Cys Asp Pro Ser Leu Thr Phe Asp Ala Ile
275 280 285

Thr Thr Leu Arg Gly Glu Ile Leu Phe Phe Lys Asp Arg Tyr Phe Trp

290 295 300

Arg Arg His Pro Gln Leu Gln Arg Val Glu Met Asn Phe Ile Ser Leu
305 310 315 320

Phe Trp Pro Ser Leu Pro Thr Gly Ile Gln Ala Ala Tyr Glu Asp Phe
325 330 335

Asp Arg Asp Leu Ile Phe Leu Phe Lys Gly Asn Gln Tyr Trp Ala Leu
340 345 350

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

Gly Phe Pro Ser Ser Val Gln Ala Ile Asp Ala Ala Val Phe Tyr Arg

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

 435 440 445
 Ala Gln Arg Val Thr Arg Val Ala Arg Gly Asn Lys Trp Leu Asn Cys
 450 455 460
 Arg Tyr Gly
 465
 <210> 4
 <211> 1960
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Met Ala Gln Gln Ala Ala Asp Lys Tyr Leu Tyr Val Asp Lys Asn Phe
 1 5 10 15
 Ile Asn Asn Pro Leu Ala Gln Ala Asp Trp Ala Ala Lys Lys Leu Val
 20 25 30

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

 100 105 110

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

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

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

 Glu Thr Met Glu Ala Met Arg Ile Met Gly Ile Pro Glu Glu Glu Gln
 325 330 335
 Met Gly Leu Leu Arg Val Ile Ser Gly Val Leu Gln Leu Gly Asn Ile
 340 345 350
 Val Phe Lys Lys Glu Arg Asn Thr Asp Gln Ala Ser Met Pro Asp Asn
 355 360 365

Thr Ala Ala Gln Lys Val Ser His Leu Leu Gly Ile Asn Val Thr Asp
370 375 380

Phe Thr Arg Gly Ile Leu Thr Pro Arg Ile Lys Val Gly Arg Asp Tyr

385 390 395 400

Val Gln Lys Ala Gln Thr Lys Glu Gln Ala Asp Phe Ala Ile Glu Ala
405 410 415

Leu Ala Lys Ala Thr Tyr Glu Arg Met Phe Arg Trp Leu Val Leu Arg
420 425 430

Ile Asn Lys Ala Leu Asp Lys Thr Lys Arg Gln Gly Ala Ser Phe Ile
435 440 445

Gly Ile Leu Asp Ile Ala Gly Phe Glu Ile Phe Asp Leu Asn Ser Phe
450 455 460

Glu Gln Leu Cys Ile Asn Tyr Thr Asn Glu Lys Leu Gln Gln Leu Phe
465 470 475 480

Asn His Thr Met Phe Ile Leu Glu Gln Glu Glu Tyr Gln Arg Glu Gly
485 490 495

Ile Glu Trp Asn Phe Ile Asp Phe Gly Leu Asp Leu Gln Pro Cys Ile
500 505 510

Asp Leu Ile Glu Lys Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ile Leu Ala Leu Leu
515 520 525

Asp Glu Glu Cys Trp Phe Pro Lys Ala Thr Asp Lys Ser Phe Val Glu

530 535 540

Lys Val Met Gln Glu Gln Gly Thr His Pro Lys Phe Gln Lys Pro Lys
545 550 555 560

Gln Leu Lys Asp Lys Ala Asp Phe Cys Ile Ile His Tyr Ala Gly Lys
565 570 575

Val Asp Tyr Lys Ala Asp Glu Trp Leu Met Lys Asn Met Asp Pro Leu
580 585 590

Asn Asp Asn Ile Ala Thr Leu Leu His Gln Ser Ser Asp Lys Phe Val
595 600 605

Ser Glu Leu Trp Lys Asp Val Asp Arg Ile Ile Gly Leu Asp Gln Val

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

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

 Leu Tyr Arg Ile Gly Gln Ser Lys Val Phe Phe Arg Ala Gly Val Leu
 755 760 765
 Ala His Leu Glu Glu Glu Arg Asp Leu Lys Ile Thr Asp Val Ile Ile
 770 775 780
 Gly Phe Gln Ala Cys Cys Arg Gly Tyr Leu Ala Arg Lys Ala Phe Ala
 785 790 795 800
 Lys Arg Gln Gln Gln Leu Thr Ala Met Lys Val Leu Gln Arg Asn Cys
 805 810 815
 Ala Ala Tyr Leu Lys Leu Arg Asn Trp Gln Trp Trp Arg Leu Phe Thr

 820 825 830
 Lys Val Lys Pro Leu Leu Gln Val Ser Arg Gln Glu Glu Glu Met Met
 835 840 845
 Ala Lys Glu Glu Glu Leu Val Lys Val Arg Glu Lys Gln Leu Ala Ala
 850 855 860
 Glu Asn Arg Leu Thr Glu Met Glu Thr Leu Gln Ser Gln Leu Met Ala

865 870 875 880
 Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Gln Leu Gln Ala Glu Thr Glu Leu Cys
 885 890 895

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

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

 Lys Gln Arg Gln Glu Leu Glu Lys Thr Arg Arg Lys Leu Glu Gly Asp
 1045 1050 1055
 Ser Thr Asp Leu Ser Asp Gln Ile Ala Glu Leu Gln Ala Gln Ile Ala
 1060 1065 1070
 Glu Leu Lys Met Gln Leu Ala Lys Lys Glu Glu Glu Leu Gln Ala Ala
 1075 1080 1085
 Leu Ala Arg Val Glu Glu Glu Ala Ala Gln Lys Asn Met Ala Leu Lys
 1090 1095 1100
 Lys Ile Arg Glu Leu Glu Ser Gln Ile Ser Glu Leu Gln Glu Asp Leu

 1105 1110 1115 1120

Glu Ser Glu Arg Ala Ser Arg Asn Lys Ala Glu Lys Gln Lys Arg Asp
 1125 1130 1135
 Leu Gly Glu Glu Leu Glu Ala Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Thr Leu
 1140 1145 1150
 Asp Ser Thr Ala Ala Gln Gln Glu Leu Arg Ser Lys Arg Glu Gln Glu
 1155 1160 1165
 Val Asn Ile Leu Lys Lys Thr Leu Glu Glu Glu Ala Lys Thr His Glu
 1170 1175 1180

 Ala Gln Ile Gln Glu Met Arg Gln Lys His Ser Gln Ala Val Glu Glu
 1185 1190 1195 1200
 Leu Ala Glu Gln Leu Glu Gln Thr Lys Arg Val Lys Ala Asn Leu Glu
 1205 1210 1215
 Lys Ala Lys Gln Thr Leu Glu Asn Glu Arg Gly Glu Leu Ala Asn Glu
 1220 1225 1230
 Val Lys Val Leu Leu Gln Gly Lys Gly Asp Ser Glu His Lys Arg Lys
 1235 1240 1245
 Lys Val Glu Ala Gln Leu Gln Glu Leu Gln Val Lys Phe Asn Glu Gly

 1250 1255 1260
 Glu Arg Val Arg Thr Glu Leu Ala Asp Lys Val Thr Lys Leu Gln Val
 1265 1270 1275 1280
 Glu Leu Asp Asn Val Thr Gly Leu Leu Ser Gln Ser Asp Ser Lys Ser
 1285 1290 1295
 Ser Lys Leu Thr Lys Asp Phe Ser Ala Leu Glu Ser Gln Leu Gln Asp
 1300 1305 1310
 Thr Gln Glu Leu Leu Gln Glu Glu Asn Arg Gln Lys Leu Ser Leu Ser
 1315 1320 1325

 Thr Lys Leu Lys Gln Val Glu Asp Glu Lys Asn Ser Phe Arg Glu Gln
 1330 1335 1340
 Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Lys His Asn Leu Glu Lys Gln Ile Ala
 1345 1350 1355 1360
 Thr Leu His Ala Gln Val Ala Asp Met Lys Lys Lys Met Glu Asp Ser
 1365 1370 1375

Val Gly Cys Leu Glu Thr Ala Glu Glu Val Lys Arg Lys Leu Gln Lys
1380 1385 1390
Asp Leu Glu Gly Leu Ser Gln Arg His Glu Glu Lys Val Ala Ala Tyr
1395 1400 1405
Asp Lys Leu Glu Lys Thr Lys Thr Arg Leu Gln Gln Glu Leu Asp Asp
1410 1415 1420
Leu Leu Val Asp Leu Asp His Gln Arg Gln Ser Ala Cys Asn Leu Glu
1425 1430 1435 1440
Lys Lys Gln Lys Lys Phe Asp Gln Leu Leu Ala Glu Glu Lys Thr Ile
1445 1450 1455
Ser Ala Lys Tyr Ala Glu Glu Arg Asp Arg Ala Glu Ala Glu Ala Arg
1460 1465 1470
Glu Lys Glu Thr Lys Ala Leu Ser Leu Ala Arg Ala Leu Glu Glu Ala
1475 1480 1485
Met Glu Gln Lys Ala Glu Leu Glu Arg Leu Asn Lys Gln Phe Arg Thr
1490 1495 1500
Glu Met Glu Asp Leu Met Ser Ser Lys Asp Asp Val Gly Lys Ser Val
1505 1510 1515 1520
His Glu Leu Glu Lys Ser Lys Arg Ala Leu Glu Gln Gln Val Glu Glu
1525 1530 1535
Met Lys Thr Gln Leu Glu Glu Leu Glu Asp Glu Leu Gln Ala Thr Glu
1540 1545 1550
Asp Ala Lys Leu Arg Leu Glu Val Asn Leu Gln Ala Met Lys Ala Gln
1555 1560 1565
Phe Glu Arg Asp Leu Gln Gly Arg Asp Glu Gln Ser Glu Glu Lys Lys
1570 1575 1580
Lys Gln Leu Val Arg Gln Val Arg Glu Met Glu Ala Glu Leu Glu Asp
1585 1590 1595 1600
Glu Arg Lys Gln Arg Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Lys Lys Leu Glu
1605 1610 1615
Met Asp Leu Lys Asp Leu Glu Ala His Ile Asp Ser Ala Asn Lys Asn

1620	1625	1630	
Arg Asp Glu Ala Ile Lys Gln Leu Arg Lys Leu Gln Ala Gln Met Lys			
1635	1640	1645	
Asp Cys Met Arg Glu Leu Asp Asp Thr Arg Ala Ser Arg Glu Glu Ile			
1650	1655	1660	
Leu Ala Gln Ala Lys Glu Asn Glu Lys Lys Leu Lys Ser Met Glu Ala			
1665	1670	1675	1680
Glu Met Ile Gln Leu Gln Glu Glu Leu Ala Ala Ala Glu Arg Ala Lys			
1685	1690	1695	
Arg Gln Ala Gln Gln Glu Arg Asp Glu Leu Ala Asp Glu Ile Ala Asn			
1700	1705	1710	
Ser Ser Gly Lys Gly Ala Leu Ala Leu Glu Glu Lys Arg Arg Leu Glu			
1715	1720	1725	
Ala Arg Ile Ala Gln Leu Glu Glu Glu Leu Glu Glu Glu Gln Gly Asn			
1730	1735	1740	
Thr Glu Leu Ile Asn Asp Arg Leu Lys Lys Ala Asn Leu Gln Ile Asp			
1745	1750	1755	1760
Gln Ile Asn Thr Asp Leu Asn Leu Glu Arg Ser His Ala Gln Lys Asn			
1765	1770	1775	
Glu Asn Ala Arg Gln Gln Leu Glu Arg Gln Asn Lys Glu Leu Lys Val			
1780	1785	1790	
Lys Leu Gln Glu Met Glu Gly Thr Val Lys Ser Lys Tyr Lys Ala Ser			
1795	1800	1805	
Ile Thr Ala Leu Glu Ala Lys Ile Ala Gln Leu Glu Glu Gln Leu Asp			
1810	1815	1820	
Asn Glu Thr Lys Glu Arg Gln Ala Ala Cys Lys Gln Val Arg Arg Thr			
1825	1830	1835	1840
Glu Lys Lys Leu Lys Asp Val Leu Leu Gln Val Asp Asp Glu Arg Arg			
1845	1850	1855	
Asn Ala Glu Gln Tyr Lys Asp Gln Ala Asp Lys Ala Ser Thr Arg Leu			
1860	1865	1870	
Lys Gln Leu Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ala Glu Glu Glu Ala Gln Arg			

1875 1880 1885
Ala Asn Ala Ser Arg Arg Lys Leu Gln Arg Glu Leu Glu Asp Ala Thr
1890 1895 1900

Glu Thr Ala Asp Ala Met Asn Arg Glu Val Ser Ser Leu Lys Asn Lys
1905 1910 1915 1920
Leu Arg Arg Gly Asp Leu Pro Phe Val Val Pro Arg Arg Met Ala Arg

1925 1930 1935
Lys Gly Ala Gly Asp Gly Ser Asp Glu Glu Val Asp Gly Lys Ala Asp

1940 1945 1950
Gly Ala Glu Ala Lys Pro Ala Glu

1955 1960
<210> 5
<211> 606
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
Met Pro Tyr Glu Ile Lys Lys Val Phe Ala Ser Leu Pro Gln Val Glu
1 5 10 15
Arg Gly Val Ser Lys Ile Ile Gly Gly Asp Pro Lys Gly Asn Asn Phe

20 25 30
Leu Tyr Thr Asn Gly Lys Cys Val Ile Leu Arg Asn Ile Asp Asn Pro

35 40 45
Ala Leu Ala Asp Ile Tyr Thr Glu His Ala His Gln Val Val Val Ala

50 55 60
Lys Tyr Ala Pro Ser Gly Phe Tyr Ile Ala Ser Gly Asp Val Ser Gly

65 70 75 80
Lys Leu Arg Ile Trp Asp Thr Thr Gln Lys Glu His Leu Leu Lys Tyr

85 90 95
Glu Tyr Gln Pro Phe Ala Gly Lys Ile Lys Asp Ile Ala Trp Thr Glu

100 105 110
Asp Ser Lys Arg Ile Ala Val Val Gly Glu Gly Arg Glu Lys Phe Gly

115 120 125

Ala Val Phe Leu Trp Asp Ser Gly Ser Ser Val Gly Glu Ile Thr Gly
130 135 140

His Asn Lys Val Ile Asn Ser Val Asp Ile Lys Gln Ser Arg Pro Tyr
145 150 155 160

Arg Leu Ala Thr Gly Ser Asp Asp Asn Cys Ala Ala Phe Phe Glu Gly
165 170 175

Pro Pro Phe Lys Phe Lys Phe Thr Ile Gly Asp His Ser Arg Phe Val
180 185 190

Asn Cys Val Arg Phe Ser Pro Asp Gly Asn Arg Phe Ala Thr Ala Ser
195 200 205

Ala Asp Gly Gln Ile Tyr Ile Tyr Asp Gly Lys Thr Gly Glu Lys Val
210 215 220

Cys Ala Leu Gly Gly Ser Lys Ala His Asp Gly Gly Ile Tyr Ala Ile
225 230 235 240

Ser Trp Ser Pro Asp Ser Thr His Leu Leu Ser Ala Ser Gly Asp Lys
245 250 255

Thr Ser Lys Ile Trp Asp Val Ser Val Asn Ser Val Val Ser Thr Phe
260 265 270

Pro Met Gly Ser Thr Val Leu Asp Gln Gln Leu Gly Cys Leu Trp Gln
275 280 285

Lys Asp His Leu Leu Ser Val Ser Leu Ser Gly Tyr Ile Asn Tyr Leu
290 295 300

Asp Arg Asn Asn Pro Ser Lys Pro Leu His Val Ile Lys Gly His Ser
305 310 315 320

Lys Ser Ile Gln Cys Leu Thr Val His Lys Asn Gly Gly Lys Ser Tyr
325 330 335

Ile Tyr Ser Gly Ser His Asp Gly His Ile Asn Tyr Trp Asp Ser Glu
340 345 350

Thr Gly Glu Asn Asp Ser Phe Ala Gly Lys Gly His Thr Asn Gln Val
355 360 365

Ser Arg Met Thr Val Asp Glu Ser Gly Gln Leu Ile Ser Cys Ser Met

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

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

 500 505 510
 Val Thr Val Phe Ser Val Ala Asp Gly Tyr Ser Glu Asn Asn Val Phe
 515 520 525
 Tyr Gly His His Ala Lys Ile Val Cys Leu Ala Trp Ser Pro Asp Asn
 530 535 540
 Glu His Phe Ala Ser Gly Gly Met Asp Met Met Val Tyr Val Trp Thr
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Pro Glu Thr Arg Val Lys Ile Gln Asp Ala His Arg Leu
 565 570 575

 His His Val Ser Ser Leu Ala Trp Leu Asp Glu His Thr Leu Val Thr
 580 585 590
 Thr Ser His Asp Ala Ser Val Lys Glu Trp Thr Ile Thr Tyr
 595 600 605
 <210> 6
 <211> 255
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Gln Pro Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ala

1 5 10 15

Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His Ser Arg

20 25 30

Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Gln Ile Gln Ser Pro Ala Gly Gln Ser Arg

35 40 45

Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His

50 55 60

Cys Trp Gly Ser Asn Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Gln

65 70 75 80

Arg Arg Glu Asn Thr Gln Gln His Ile Thr Ala Arg Arg Ala Ile Arg

85 90 95

His Pro Gln Tyr Asn Gln Arg Thr Ile Gln Asn Asp Ile Met Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Leu Pro Arg Ala Gln Glu Gly Leu Arg Pro Gly Thr Leu Cys Thr Val

130 135 140

Ala Gly Trp Gly Arg Val Ser Met Arg Arg Gly Thr Asp Thr Leu Arg

145 150 155 160

Glu Val Gln Leu Arg Val Gln Arg Asp Arg Gln Cys Leu Arg Ile Phe

165 170 175

Gly Ser Tyr Asp Pro Arg Arg Gln Ile Cys Val Gly Asp Arg Arg Glu

180 185 190

Arg Lys Ala Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Asn

195 200 205

Asn Val Ala His Gly Ile Val Ser Tyr Gly Lys Ser Ser Gly Val Pro

210 215 220

Pro Glu Val Phe Thr Arg Val Ser Ser Phe Leu Pro Trp Ile Arg Thr

225 230 235 240

Thr Met Arg Ser Phe Lys Leu Leu Asp Gln Met Glu Thr Pro Leu

245 250 255

<210> 7

<211> 397

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Asp Ser Leu Ala Thr Ser Ile Asn Gln Phe Ala Leu Glu Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ser Ile Ser Thr Ser Leu Thr Ile Val Tyr Leu Gly Ala Lys Gly

35 40 45

Thr Thr Ala Ala Gln Met Ala Gln Val Leu Gln Phe Asn Arg Asp Gln

50 55 60

Gly Val Lys Cys Asp Pro Glu Ser Glu Lys Lys Arg Lys Met Glu Phe

65 70 75 80

Asn Leu Ser Asn Ser Glu Glu Ile His Ser Asp Phe Gln Thr Leu Ile

85 90 95

Ser Glu Ile Leu Lys Pro Asn Asp Asp Tyr Leu Leu Lys Thr Ala Asn

100 105 110

Ala Ile Tyr Gly Glu Lys Thr Tyr Ala Phe His Asn Lys Tyr Leu Glu

115 120 125

Asp Met Lys Thr Tyr Phe Gly Ala Glu Pro Gln Pro Val Asn Phe Val

130 135 140

Glu Ala Ser Asp Gln Ile Arg Lys Asp Ile Asn Ser Trp Val Glu Arg

145 150 155 160

Gln Thr Glu Gly Lys Ile Gln Asn Leu Leu Pro Asp Asp Ser Val Asp

165 170 175

Ser Thr Thr Arg Met Ile Leu Val Asn Ala Leu Tyr Phe Lys Gly Ile

180 185 190

Trp Glu His Gln Phe Leu Val Gln Asn Thr Thr Glu Lys Pro Phe Arg
 195 200 205
 Ile Asn Glu Thr Thr Ser Lys Pro Val Gln Met Met Phe Met Lys Lys
 210 215 220
 Lys Leu His Ile Phe His Ile Glu Lys Pro Lys Ala Val Gly Leu Gln
 225 230 235 240
 Leu Tyr Tyr Lys Ser Arg Asp Leu Ser Leu Leu Ile Leu Leu Pro Glu
 245 250 255
 Asp Ile Asn Gly Leu Glu Gln Leu Glu Lys Ala Ile Thr Tyr Glu Lys
 260 265 270
 Leu Asn Glu Trp Thr Ser Ala Asp Met Met Glu Leu Tyr Glu Val Gln
 275 280 285
 Leu His Leu Pro Lys Phe Lys Leu Glu Asp Ser Tyr Asp Leu Lys Ser
 290 295 300
 Thr Leu Ser Ser Met Gly Met Ser Asp Ala Phe Ser Gln Ser Lys Ala
 305 310 315 320
 Asp Phe Ser Gly Met Ser Ser Ala Arg Asn Leu Phe Leu Ser Asn Val
 325 330 335
 Phe His Lys Ala Phe Val Glu Ile Asn Glu Gln Gly Thr Glu Ala Ala
 340 345 350
 Ala Gly Ser Gly Ser Glu Ile Asp Ile Arg Ile Arg Val Pro Ser Ile
 355 360 365
 Glu Phe Asn Ala Asn His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Lys
 370 375 380
 Thr Asn Thr Ile Leu Phe Tyr Gly Arg Leu Cys Ser Pro
 385 390 395
 <210> 8
 <211> 431
 <212> PRT
 <213>
 > Homo sapiens
 <400> 8
 Met Ser Thr Arg Ser Val Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Arg Met Phe Gly

1 5 10 15
 Gly Pro Gly Thr Ala Ser Arg Pro Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Val Thr
 20 25 30
 Thr Ser Thr Arg Thr Tyr Ser Leu Gly Ser Ala Leu Arg Pro Ser Thr
 35 40 45
 Ser Arg Ser Leu Tyr Ala Ser Ser Pro Gly Gly Val Tyr Ala Thr Arg
 50 55 60

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

 130 135 140
 Arg Leu Gly Asp Leu Tyr Glu Glu Glu Met Arg Glu Leu Arg Arg Gln
 145 150 155 160
 Val Asp Gln Leu Thr Asn Asp Lys Ala Arg Val Glu Val Glu Arg Asp
 165 170 175
 Asn Leu Ala Glu Asp Ile Met Arg Leu Arg Glu Lys Leu Gln Glu Glu
 180 185 190
 Met Leu Gln Arg Glu Glu Ala Glu Asn Thr Leu Gln Ser Phe Arg Gln
 195 200 205

 Asp Val Asp Asn Ala Ser Leu Ala Arg Leu Asp Leu Glu Arg Lys Val
 210 215 220
 Glu Ser Leu Gln Glu Glu Ile Ala Phe Leu Lys Lys Leu His Glu Glu
 225 230 235 240
 Glu Ile Gln Glu Leu Gln Ala Gln Ile Gln Glu Gln His Val Gln Ile
 245 250 255
 Asp Val Asp Val Ser Lys Pro Asp Leu Thr Ala Ala Leu Arg Asp Val

260 265 270
Arg Gln Gln Tyr Glu Ser Val Ala Ala Lys Asn Leu Gln Glu Ala Glu

275 280 285
Glu Trp Tyr Lys Ser Lys Phe Ala Asp Leu Ser Glu Ala Ala Asn Arg

290 295 300
Asn Asn Asp Ala Leu Arg Gln Ala Lys Gln Glu Ser Thr Glu Tyr Arg

305 310 315 320
Arg Gln Val Gln Ser Leu Thr Cys Glu Val Asp Ala Leu Lys Gly Thr

325 330 335
Asn Glu Ser Leu Glu Arg Gln Met Arg Glu Met Glu Glu Asn Phe Ala

340 345 350
Val Glu Ala Ala Asn Tyr Gln Asp Thr Ile Gly Arg Leu Gln Asp Glu

355 360 365
Ile Gln Asn Met Lys Glu Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln

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

385 390 395 400
Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser Arg Ile Ser Leu Pro Leu Pro

405 410 415
Asn Phe Ser Ser Leu Asn Leu Arg Gly Lys His Phe Ile Ser Leu

420 425 430
<210> 9
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

Met Thr Glu Leu Glu Thr Ala Met Gly Met Ile Ile Asp Val Phe Ser

1 5 10 15
Arg Tyr Ser Gly Ser Glu Gly Ser Thr Gln Thr Leu Thr Lys Gly Glu

20 25 30
Leu Lys Val Leu Met Glu Lys Glu Leu Pro Gly Phe Leu Gln Ser Gly

35 40 45
Met Thr Glu Leu Glu Thr Ala Met Gly Met Ile Ile Asp Val Phe Ser

1 5 10 15
Arg Tyr Ser Gly Ser Glu Gly Ser Thr Gln Thr Leu Thr Lys Gly Glu

20 25 30
Leu Lys Val Leu Met Glu Lys Glu Leu Pro Gly Phe Leu Gln Ser Gly

35 40 45
Met Thr Glu Leu Glu Thr Ala Met Gly Met Ile Ile Asp Val Phe Ser

Lys Asp Lys Asp Ala Val Asp Lys Leu Leu Lys Asp Leu Asp Ala Asn

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

<210> 10
<211> 205
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10

Met Ala Glu Pro Leu Gln Pro Asp Pro Gly Ala Ala Glu Asp Ala Ala
1 5 10 15

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

85 90 95
Ser Gly Pro Phe Ser Glu Ser Thr Ile Thr Ile Ser Leu Tyr Ile Pro
100 105 110
Ser Glu Gln Gln Phe Asp Pro Pro Arg Pro Leu Glu Ser Asp Val Phe
115 120 125
Ile Glu Asp Arg Ala Glu Met Thr Val Phe Val Arg Ser Phe Asp Gly
130 135 140
Phe Ser Ser Ala Gln Lys Asn Gln Glu Gln Leu Leu Thr Leu Ala Ser
145 150 155 160

Ile Leu Arg Glu Asp Gly Lys Val Phe Asp Glu Lys Val Tyr Tyr Thr

165 170 175

Ala Gly Tyr Asn Ser Pro Val Lys Leu Leu Asn Arg Asn Asn Glu Val

180 185 190

Trp Leu Ile Gln Lys Asn Glu Pro Thr Lys Glu Asn Glu

195 200 205

<210> 11

<211> 911

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr Gln Tyr Gly Pro Ser

1 5 10 15

Ser Ala Gly Asn Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Asp Tyr Met

20 25 30

Ala Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu Asp Pro Ala Trp

35 40 45

Glu Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Cys Asn Ser His Leu

50 55 60

Arg Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu Asp Phe Arg Asp

65 70 75 80

Gly Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser Gly Glu Arg Leu

85 90 95

Pro Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys Ile Asn Asn Val

100 105 110

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

115 120 125

Ile Gly Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys Met Thr Leu Gly

130 135 140

Met Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln Asp Ile Ser Val

145 150 155 160

Glu Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp Cys Gln Arg Lys

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

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

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

 370 375 380
 Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala Glu Lys Gly Tyr Glu Glu Trp
 385 390 395 400
 Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu Arg Leu Asp His Leu Ala Glu
 405 410 415
 Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His Glu Ala Trp Thr Asp Gly Lys

420 425 430
 Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr Glu Thr Ala Thr Leu Ser Asp
 435 440 445

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

515 520 525
 Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Arg Ala Ala Pro Phe Asn Asn Trp Met
 530 535 540
 Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile
 545 550 555 560
 Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr
 565 570 575
 Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu Ala Ile His Lys
 580 585 590

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

660 665 670

Gly Arg Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser
675 680 685

His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu
690 695 700

Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe
705 710 715 720

Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val Gly Trp
725 730 735

Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg Thr Ile Asn Glu Val Glu Asn
740 745 750

Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly Ile Ser Gln Glu Gln Met Gln
755 760 765

Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe Asp Lys Asp His Gly Gly Ala
770 775 780

Leu Gly Pro Glu Glu Phe Lys Ala Cys Leu Ile Ser Leu Gly Tyr Asp
785 790 795 800

Val Glu Asn Asp Arg Gln Gly Glu Ala Glu Phe Asn Arg Ile Met Ser
805 810 815

Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val Thr Phe Gln Ala Phe Ile
820 825 830

Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr Asp Thr Ala Asp Gln Val
835 840 845

Ile Ala Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp Lys Asn Phe Ile Thr Ala
850 855 860

Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp Gln Ala Glu Tyr Cys Ile
865 870 875 880

Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp Ala Val Pro Gly Ala Leu
885 890 895

Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr Gly Glu Ser Asp Leu
900 905 910

<210> 12

<211> 508

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

Met Leu Arg Arg Ala Leu Leu Cys Leu Ala Val Ala Ala Leu Val Arg
 1 5 10 15

Ala Asp Ala Pro Glu Glu Glu Asp His Val Leu Val Leu Arg Lys Ser
 20 25 30

Asn Phe Ala Glu Ala Leu Ala Ala His Lys Tyr Leu Leu Val Glu Phe
 35 40 45

Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys Lys Ala Leu Ala Pro Glu Tyr Ala
 50 55 60

Lys Ala Ala Gly Lys Leu Lys Ala Glu Gly Ser Glu Ile Arg Leu Ala
 65 70 75 80

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

Arg Gly Tyr Pro Thr Ile Lys Phe Phe Arg Asn Gly Asp Thr Ala Ser
 100 105 110

Pro Lys Glu Tyr Thr Ala Gly Arg Glu Ala Asp Asp Ile Val Asn Trp
 115 120 125

Leu Lys Lys Arg Thr Gly Pro Ala Ala Thr Thr Leu Pro Asp Gly Ala
 130 135 140

Ala Ala Glu Ser Leu Val Glu Ser Ser Glu Val Ala Val Ile Gly Phe
 145 150 155 160

Phe Lys Asp Val Glu Ser Asp Ser Ala Lys Gln Phe Leu Gln Ala Ala
 165 170 175

Glu Ala Ile Asp Asp Ile Pro Phe Gly Ile Thr Ser Asn Ser Asp Val
 180 185 190

Phe Ser Lys Tyr Gln Leu Asp Lys Asp Gly Val Val Leu Phe Lys Lys
 195 200 205

Phe Asp Glu Gly Arg Asn Asn Phe Glu Gly Glu Val Thr Lys Glu Asn
 210 215 220

Leu Leu Asp Phe Ile Lys His Asn Gln Leu Pro Leu Val Ile Glu Phe

225	230							235							240		
Thr	Glu	Gln	Thr	Ala	Pro	Lys	Ile	Phe	Gly	Gly	Glu	Ile	Lys	Thr	His		
				245							250			255			
Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Pro	Lys	Ser	Val	Ser	Asp	Tyr	Asp	Gly	Lys	Leu		
				260							265			270			
Ser	Asn	Phe	Lys	Thr	Ala	Ala	Glu	Ser	Phe	Lys	Gly	Lys	Ile	Leu	Phe		
				275							280			285			
Ile	Phe	Ile	Asp	Ser	Asp	His	Thr	Asp	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Glu	Phe		
290							295							300			
Phe	Gly	Leu	Lys	Lys	Glu	Glu	Cys	Pro	Ala	Val	Arg	Leu	Ile	Thr	Leu		
305				310							315			320			
Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Tyr	Lys	Pro	Glu	Ser	Glu	Glu	Leu	Thr	Ala		
				325							330			335			
Glu	Arg	Ile	Thr	Glu	Phe	Cys	His	Arg	Phe	Leu	Glu	Gly	Lys	Ile	Lys		
				340							345			350			
Pro	His	Leu	Met	Ser	Gln	Glu	Leu	Pro	Glu	Asp	Trp	Asp	Lys	Gln	Pro		
355							360							365			
Val	Lys	Val	Leu	Val	Gly	Lys	Asn	Phe	Glu	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Glu		
370							375							380			
Lys	Lys	Asn	Val	Phe	Val	Glu	Phe	Tyr	Ala	Pro	Trp	Cys	Gly	His	Cys		
385				390							395			400			
Lys	Gln	Leu	Ala	Pro	Ile	Trp	Asp	Lys	Leu	Gly	Glu	Thr	Tyr	Lys	Asp		
				405							410			415			
His	Glu	Asn	Ile	Val	Ile	Ala	Lys	Met	Asp	Ser	Thr	Ala	Asn	Glu	Val		
				420							425			430			
Glu	Ala	Val	Lys	Val	His	Ser	Phe	Pro	Thr	Leu	Lys	Phe	Phe	Pro	Ala		
435							440							445			
Ser	Ala	Asp	Arg	Thr	Val	Ile	Asp	Tyr	Asn	Gly	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp		
450							455							460			
Gly	Phe	Lys	Lys	Phe	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp		
465				470							475			480			

Asp Asp Asp Leu Glu Asp Leu Glu Glu Ala Glu Glu Pro Asp Met Glu
 485 490 495
 Glu Asp Asp Asp Gln Lys Ala Val Lys Asp Glu Leu
 500 505
 <210> 13
 <211> 316
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Met Ala Thr Phe Val Glu Leu Ser Thr Lys Ala Lys Met Pro Ile Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Gly Thr Trp Lys Ser Pro Leu Gly Lys Val Lys Glu Ala Val
 20 25 30
 Lys Val Ala Ile Asp Ala Gly Tyr Arg His Ile Asp Cys Ala Tyr Val
 35 40 45
 Tyr Gln Asn Glu His Glu Val Gly Glu Ala Ile Gln Glu Lys Ile Gln
 50 55 60
 Glu Lys Ala Val Lys Arg Glu Asp Leu Phe Ile Val Ser Lys Leu Trp
 65 70 75 80
 Pro Thr Phe Phe Glu Arg Pro Leu Val Arg Lys Ala Phe Glu Lys Thr
 85 90 95
 Leu Lys Asp Leu Lys Leu Ser Tyr Leu Asp Val Tyr Leu Ile His Trp
 100 105 110
 Pro Gln Gly Phe Lys Ser Gly Asp Asp Leu Phe Pro Lys Asp Asp Lys
 115 120 125
 Gly Asn Ala Ile Gly Gly Lys Ala Thr Phe Leu Asp Ala Trp Glu Ala
 130 135 140
 Met Glu Glu Leu Val Asp Glu Gly Leu Val Lys Ala Leu Gly Val Ser
 145 150 155 160
 Asn Phe Ser His Phe Gln Ile Glu Lys Leu Leu Asn Lys Pro Gly Leu
 165 170 175
 Lys Tyr Lys Pro Val Thr Asn Gln Val Glu Cys His Pro Tyr Leu Thr

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

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

 290 295 300
 Ser His Leu Glu Asp Tyr Pro Phe Asn Ala Glu Tyr
 305 310 315
 <210> 14
 <211> 901
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 Met Glu Ala Ala Arg Pro Ser Gly Ser Trp Asn Gly Ala Leu Cys Arg
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Thr Leu Ala Ile Leu Ile Phe Ala Ser Asp Ala Cys
 20 25 30
 Lys Asn Val Thr Leu His Val Pro Ser Lys Leu Asp Ala Glu Lys Leu

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

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

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

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

 465 470 475 480
 Lys Glu Asn Ala Glu Val Gly Thr Thr Ser Asn Gly Tyr Lys Ala Tyr
 485 490 495
 Asp Pro Glu Thr Arg Ser Ser Ser Gly Ile Arg Tyr Lys Lys Leu Thr
 500 505 510
 Asp Pro Thr Gly Trp Val Thr Ile Asp Glu Asn Thr Gly Ser Ile Lys
 515 520 525
 Val Phe Arg Ser Leu Asp Arg Glu Ala Glu Thr Ile Lys Asn Gly Ile
 530 535 540

 Tyr Asn Ile Thr Val Leu Ala Ser Asp Gln Gly Gly Arg Thr Cys Thr
 545 550 555 560
 Gly Thr Leu Gly Ile Ile Leu Gln Asp Val Asn Asp Asn Ser Pro Phe
 565 570 575
 Ile Pro Lys Lys Thr Val Ile Ile Cys Lys Pro Thr Met Ser Ser Ala

580 585 590
 Glu Ile Val Ala Val Asp Pro Asp Glu Pro Ile His Gly Pro Pro Phe
 595 600 605
 Asp Phe Ser Leu Glu Ser Ser Thr Ser Glu Val Gln Arg Met Trp Arg

 610 615 620
 Leu Lys Ala Ile Asn Asp Thr Ala Ala Arg Leu Ser Tyr Gln Asn Asp
 625 630 635 640
 Pro Pro Phe Gly Ser Tyr Val Val Pro Ile Thr Val Arg Asp Arg Leu
 645 650 655
 Gly Met Ser Ser Val Thr Ser Leu Asp Val Thr Leu Cys Asp Cys Ile
 660 665 670
 Thr Glu Asn Asp Cys Thr His Arg Val Asp Pro Arg Ile Gly Gly Gly
 675 680 685

 Gly Val Gln Leu Gly Lys Trp Ala Ile Leu Ala Ile Leu Leu Gly Ile
 690 695 700
 Ala Leu Leu Phe Cys Ile Leu Phe Thr Leu Val Cys Gly Ala Ser Gly
 705 710 715 720
 Thr Ser Lys Gln Pro Lys Val Ile Pro Asp Asp Leu Ala Gln Gln Asn
 725 730 735
 Leu Ile Val Ser Asn Thr Glu Ala Pro Gly Asp Asp Lys Val Tyr Ser
 740 745 750
 Ala Asn Gly Phe Thr Thr Gln Thr Val Gly Ala Ser Ala Gln Gly Val

 755 760 765
 Cys Gly Thr Val Gly Ser Gly Ile Lys Asn Gly Gly Gln Glu Thr Ile
 770 775 780
 Glu Met Val Lys Gly Gly His Gln Thr Ser Glu Ser Cys Arg Gly Ala
 785 790 795 800
 Gly His His His Thr Leu Asp Ser Cys Arg Gly Gly His Thr Glu Val
 805 810 815
 Asp Asn Cys Arg Tyr Thr Tyr Ser Glu Trp His Ser Phe Thr Gln Pro
 820 825 830

Arg Leu Gly Glu Lys Val Tyr Leu Cys Asn Gln Asp Glu Asn His Lys
835 840 845
His Ala Gln Asp Tyr Val Leu Thr Tyr Asn Tyr Glu Gly Arg Gly Ser
850 855 860
Val Ala Gly Ser Val Gly Cys Cys Ser Glu Arg Gln Glu Glu Asp Gly
865 870 875 880
Leu Glu Phe Leu Asp Asn Leu Glu Pro Lys Phe Arg Thr Leu Ala Glu
885 890 895
Ala Cys Met Lys Arg

900

<210> 15
<211> 256
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15

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

50 55 60
Leu Gly Ile Leu Glu Asn Leu Pro Leu Leu Asp Ile Leu Lys Pro Gly
65 70 75 80
Gly Gly Thr Ser Gly Gly Leu Leu Gly Gly Leu Leu Gly Lys Val Thr
85 90 95
Ser Val Ile Pro Gly Leu Asn Asn Ile Ile Asp Ile Lys Val Thr Asp
100 105 110
Pro Gln Leu Leu Glu Leu Gly Leu Val Gln Ser Pro Asp Gly His Arg
115 120 125

Leu Tyr Val Thr Ile Pro Leu Gly Ile Lys Leu Gln Val Asn Thr Pro

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

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

<210> 16
 <211> 737
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16

Met Gln Pro Arg Arg Ala Gln Ala Pro Gly Ala Gln Leu Leu Pro Ala

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

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

Pro Cys Ala Ser Asn Pro Cys His His Gly Asn Cys Ser Ser Ser Ser
100 105 110
Ser Ser Ser Ser Asp Gly Tyr Leu Cys Ile Cys Asn Glu Gly Tyr Glu
115 120 125
Gly Pro Asn Cys Glu Gln Ala Leu Pro Ser Leu Pro Ala Thr Gly Trp
130 135 140
Thr Glu Ser Met Ala Pro Arg Gln Leu Gln Pro Val Pro Ala Thr Gln
145 150 155 160
Glu Pro Asp Lys Ile Leu Pro Arg Ser Gln Ala Thr Val Thr Leu Pro
165 170 175
Thr Trp Gln Pro Lys Thr Gly Gln Lys Val Val Glu Met Lys Trp Asp
180 185 190
Gln Val Glu Val Ile Pro Asp Ile Ala Cys Gly Asn Ala Ser Ser Asn
195 200 205
Ser Ser Ala Gly Gly Arg Leu Val Ser Phe Glu Val Pro Gln Asn Thr
210 215 220
Ser Val Lys Ile Arg Gln Asp Ala Thr Ala Ser Leu Ile Leu Leu Trp
225 230 235 240
Lys Val Thr Ala Thr Gly Phe Gln Gln Cys Ser Leu Ile Asp Gly Arg
245 250 255
Ser Val Thr Pro Leu Gln Ala Ser Gly Gly Leu Val Leu Leu Glu Glu
260 265 270
Met Leu Ala Leu Gly Asn Asn His Phe Ile Gly Phe Val Asn Asp Ser
275 280 285
Val Thr Lys Ser Ile Val Ala Leu Arg Leu Thr Leu Val Val Lys Val
290 295 300
Ser Thr Cys Val Pro Gly Glu Ser His Ala Asn Asp Leu Glu Cys Ser
305 310 315 320
Gly Lys Gly Lys Cys Thr Thr Lys Pro Ser Glu Ala Thr Phe Ser Cys
325 330 335
Thr Cys Glu Glu Gln Tyr Val Gly Thr Phe Cys Glu Glu Tyr Asp Ala
340 345 350

Cys Gln Arg Lys Pro Cys Gln Asn Asn Ala Ser Cys Ile Asp Ala Asn
 355 360 365

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

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

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

 580 585 590
 Gly Gly Ser Cys Leu Asp Gln Pro Asn Gly Tyr Asn Cys His Cys Pro

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

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

725 730 735
 Leu

<210> 17
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

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

 Ile Thr Ile Pro Asp Leu Arg Gly Lys Glu Gly His Phe Tyr Tyr Asn
 50 55 60

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

Ser Pro Leu Lys Leu Glu Leu Arg Val Leu Ala Pro Pro Arg Cys Thr
325 330 335

Ile Lys Pro Ser Gly Thr Thr Ile Ser Val Thr Ala Ser Val Thr Ile
340 345 350

Ala Leu Val Pro Pro Asp Gln Pro Glu Val Gln Leu Ser Ser Met Thr
355 360 365

Met Asp Ala Arg Leu Ser Ala Lys Met Ala Leu Arg Gly Lys Ala Leu
370 375 380

Arg Thr Gln Leu Asp Leu Arg Arg Phe Arg Ile Tyr Ser Asn His Ser
385 390 395 400

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

405 410 415

Met Leu Gln Ile Gly Val Met Pro Met Leu Asn Glu Arg Thr Trp Arg
420 425 430

Gly Val Gln Ile Pro Leu Pro Glu Gly Ile Asn Phe Val His Glu Val
435 440 445

Val Thr Asn His Ala Gly Phe Leu Thr Ile Gly Ala Asp Leu His Phe
450 455 460

Ala Lys Gly Leu Arg Glu Val Ile Glu Lys Asn Arg Pro Ala Asp Val
465 470 475 480

Arg Ala Ser Thr Ala Pro Thr Pro Ser Thr Ala Ala Val
485 490

<210> 18

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Gln Ser Leu Met Gln Ala Pro Leu Leu Ile Ala Leu Gly Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Pro Ala Gln Ala His Leu Lys Lys Pro Ser Gln Leu Ser
20 25 30

Ser Phe Ser Trp Asp Asn Cys Asp Glu Gly Lys Asp Pro Ala Val Ile

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

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

Gly Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50

55

60

Glu Trp Val Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu

65

70

75

80

Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser

85

90

95

Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr

100

105

110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg

115

<210> 20

<211>

159

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys

1

5

10

15

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu

20

25

30

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn

35

40

45

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe

50

55

60

Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly

65

70

75

80

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

85

90

95

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser

100

105

110

Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu

115

120

125

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro

130	135	140	
Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu			
145	150	155	
<210>	21		
<211>	249		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	21		
Met Leu Gln Leu Trp Lys Leu Val Leu Leu Cys Gly Val Leu Thr Gly			
1	5	10	15
Thr Ser Glu Ser Leu Leu Asp Asn Leu Gly Asn Asp Leu Ser Asn Val			
	20	25	30
Val Asp Lys Leu Glu Pro Val Leu His Glu Gly Leu Glu Thr Val Asp			
	35	40	45
Asn Thr Leu Lys Gly Ile Leu Glu Lys Leu Lys Val Asp Leu Gly Val			
50	55	60	
Leu Gln Lys Ser Ser Ala Trp Gln Leu Ala Lys Gln Lys Ala Gln Glu			
65	70	75	80
Ala Glu Lys Leu Leu Asn Asn Val Ile Ser Lys Leu Leu Pro Thr Asn			
	85	90	95
Thr Asp Ile Phe Gly Leu Lys Ile Ser Asn Ser Leu Ile Leu Asp Val			
	100	105	110
Lys Ala Glu Pro Ile Asp Asp Gly Lys Gly Leu Asn Leu Ser Phe Pro			
115	120	125	
Val Thr Ala Asn Val Thr Val Ala Gly Pro Ile Ile Gly Gln Ile Ile			
130	135	140	
Asn Leu Lys Ala Ser Leu Asp Leu Leu Thr Ala Val Thr Ile Glu Thr			
145	150	155	160
Asp Pro Gln Thr His Gln Pro Val Ala Val Leu Gly Glu Cys Ala Ser			
	165	170	175

Asp Pro Thr Ser Ile Ser Leu Ser Leu Leu Asp Lys His Ser Gln Ile

180 185 190
 Ile Asn Lys Phe Val Asn Ser Val Ile Asn Thr Leu Lys Ser Thr Val
 195 200 205
 Ser Ser Leu Leu Gln Lys Glu Ile Cys Pro Leu Ile Arg Ile Phe Ile
 210 215 220
 His Ser Leu Asp Val Asn Val Ile Gln Gln Val Val Asp Asn Pro Gln
 225 230 235 240
 His Lys Thr Gln Leu Gln Thr Leu Ile
 245

<210> 22

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

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

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu

130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr

165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln

180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn

195 200 205

Asp Ala Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe

260 265 270

Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn

275 280 285

Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser

290 295 300

Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile

340

<210> 23

<

211> 501

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Gln Val Cys Ser Gln Pro Gln Arg Gly Cys Val Arg Glu Gln Ser

1 5 10 15

Ala Ile Asn Thr Ala Pro Pro Ser Ala His Asn Ala Ala Ser Pro Gly

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Gly Gly Met Met Lys Thr Leu Leu Leu Phe Val Gly Leu Leu

50 55 60

Leu Thr Trp Glu Ser Gly Gln Val Leu Gly Asp Gln Thr Val Ser Asp

65 70 75 80

Asn Glu Leu Gln Glu Met Ser Asn Gln Gly Ser Lys Tyr Val Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Glu Lys Thr Asn Glu Glu Arg Lys Thr Leu Leu Ser Asn Leu Glu Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Lys Leu Lys Glu Leu Pro Gly Val Cys Asn Glu Thr Met Met Ala

145 150 155 160

Leu Trp Glu Glu Cys Lys Pro Cys Leu Lys Gln Thr Cys Met Lys Phe

165 170 175

Tyr Ala Arg Val Cys Arg Ser Gly Ser Gly Leu Val Gly Arg Gln Leu

180 185 190

Glu Glu Phe Leu Asn Gln Ser Ser Pro Phe Tyr Phe Trp Met Asn Gly

195 200 205

Asp Arg Ile Asp Ser Leu Leu Glu Asn Asp Arg Gln Gln Thr His Met

210 215 220

Leu Asp Val Met Gln Asp His Phe Ser Arg Ala Ser Ser Ile Ile Asp

225 230 235 240

Glu Leu Phe Gln Asp Arg Phe Phe Thr Arg Glu Pro Gln Asp Thr Tyr
 245 250 255
 His Tyr Leu Pro Phe Ser Leu Pro His Arg Arg Pro His Phe Phe Phe
 260 265 270
 Pro Lys Ser Arg Ile Val Arg Ser Leu Met Pro Phe Ser Pro Tyr Glu
 275 280 285
 Pro Leu Asn Phe His Ala Met Phe Gln Pro Phe Leu Glu Met Ile His
 290 295 300
 Glu Ala Gln Gln Ala Met Asp Ile His Phe His Ser Pro Ala Phe Gln
 305 310 315 320
 His Pro Pro Thr Glu Phe Ile Arg Glu Gly Asp Asp Asp Arg Thr Val
 325 330 335
 Cys Arg Glu Ile Arg His Asn Ser Thr Gly Cys Leu Arg Met Lys Asp
 340 345 350
 Gln Cys Asp Lys Cys Arg Glu Ile Leu Ser Val Asp Cys Ser Thr Asn
 355 360 365
 Asn Pro Ser Gln Ala Lys Leu Arg Arg Glu Leu Asp Glu Ser Leu Gln
 370 375 380
 Val Ala Glu Arg Leu Thr Arg Lys Tyr Asn Glu Leu Leu Lys Ser Tyr
 385 390 395 400
 Gln Trp Lys Met Leu Asn Thr Ser Ser Leu Leu Glu Gln Leu Asn Glu
 405 410 415
 Gln Phe Asn Trp Val Ser Arg Leu Ala Asn Leu Thr Gln Gly Glu Asp
 420 425 430
 Gln Tyr Tyr Leu Arg Val Thr Thr Val Ala Ser His Thr Ser Asp Ser
 435 440 445
 Asp Val Pro Ser Gly Val Thr Glu Val Val Val Lys Leu Phe Asp Ser
 450 455 460
 Asp Pro Ile Thr Val Thr Val Pro Val Glu Val Ser Arg Lys Asn Pro
 465 470 475 480
 Lys Phe Met Glu Thr Val Ala Glu Lys Ala Leu Gln Glu Tyr Arg Lys

485

490

495

Lys His Arg Glu Glu

500

<210> 24

<211> 564

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Ala Ser Thr Ser Thr Thr Ile Arg Ser His Ser Ser Ser Arg Arg

1 5 10 15

Gly Phe Ser Ala Asn Ser Ala Arg Leu Pro Gly Val Ser Arg Ser Gly

20 25 30

Phe Ser Ser Val Ser Val Ser Arg Ser Arg Gly Ser Gly Gly Leu Gly

35 40 45

Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Phe Gly Ser Arg Ser Leu Tyr Gly Leu

50

55

60

Gly Gly Ser Lys Arg Ile Ser Ile Gly Gly Gly Ser Cys Ala Ile Ser

65 70 75 80

Gly Gly Tyr Gly Ser Arg Ala Gly Gly Ser Tyr Gly Phe Gly Gly Ala

85 90 95

Gly Ser Gly Phe Gly Phe Gly Gly Gly Ala Gly Ile Gly Phe Gly Leu

100 105 110

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

115 120 125

Val Cys Pro Pro Gly Gly Ile Gln Glu Val Thr Val Asn Gln Ser Leu

130 135 140

Leu Thr Pro Leu Asn Leu Gln Ile Asp Pro Thr Ile Gln Arg Val Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Ile Asp Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn Lys Val Leu Glu

180 185 190

Thr Lys Trp Thr Leu Leu Gln Glu Gln Gly Thr Lys Thr Val Arg Gln

195

200

205

Asn Leu Glu Pro Leu Phe Glu Gln Tyr Ile Asn Asn Leu Arg Arg Gln

210

215

220

Leu Asp Ser Ile Val Gly Glu Arg Gly Arg Leu Asp Ser Glu Leu Arg

225

230

235

240

Gly Met Gln Asp Leu Val Glu Asp Phe Lys Asn Lys Tyr Glu Asp Glu

245

250

255

Ile Asn Lys Arg Thr Ala Ala Glu Asn Glu Phe Val Thr Leu Lys Lys

260

265

270

Asp Val Asp Ala Ala Tyr Met Asn Lys Val Glu Leu Gln Ala Lys Ala

275

280

285

Asp Thr Leu Thr Asp Glu Ile Asn Phe Leu Arg Ala Leu Tyr Asp Ala

290

295

300

Glu Leu Ser Gln Met Gln Thr His Ile Ser Asp Thr Ser Val Val Leu

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

Arg His Gly Asp Asp Leu Arg Asn Thr Lys Gln Glu Ile Ala Glu Ile

370

375

380

Asn Arg Met Ile Gln Arg Leu Arg Ser Glu Ile Asp His Val Lys Lys

385

390

395

400

Gln Cys Ala Asn Leu Gln Ala Ala Ile Ala Asp Ala Glu Gln Arg Gly

405

410

415

Glu Met Ala Leu Lys Asp Ala Lys Asn Lys Leu Glu Gly Leu Glu Asp

420

425

430

Ala Leu Gln Lys Ala Lys Gln Asp Leu Ala Arg Leu Leu Lys Glu Tyr

435 440 445
Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu Asp Val Glu Ile Ala Thr
450 455 460
Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Cys Arg Leu Asn Gly Glu Gly
465 470 475 480
Val Gly Gln Val Asn Ile Ser Val Val Gln Ser Thr Val Ser Ser Gly
485 490 495
Tyr Gly Gly Ala Ser Gly Val Gly Ser Gly Leu Gly Leu Gly Gly Gly
500 505 510
Ser Ser Tyr Ser Tyr Gly Ser Gly Leu Gly Val Gly Gly Gly Phe Ser
515 520 525
Ser Ser Ser Gly Arg Ala Ile Gly Gly Gly Leu Ser Ser Val Gly Gly
530 535 540
Gly Ser Ser Thr Ile Lys Tyr Thr Thr Thr Ser Ser Ser Ser Arg Lys
545 550 555 560

Ser Tyr Lys His

<210> 25
<211> 347
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 25
Met Ser Ser Trp Ser Arg Gln Arg Pro Lys Ser Pro Gly Gly Ile Gln
1 5 10 15
Pro His Val Ser Arg Thr Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ser
20 25 30
Ala Trp Gly Val Thr Leu Ser Pro Lys Asp Cys Gln Val Phe Arg Ser
35 40 45
Asp His Gly Ser Ser Ile Ser Cys Gln Pro Pro Ala Glu Ile Pro Gly

50 55 60
Tyr Leu Pro Ala Asp Thr Val His Leu Ala Val Glu Phe Phe Asn Leu
65 70 75 80

Thr His Leu Pro Ala Asn Leu Leu Gln Gly Ala Ser Lys Leu Gln Glu
85 90 95

Leu His Leu Ser Ser Asn Gly Leu Glu Ser Leu Ser Pro Glu Phe Leu
100 105 110

Arg Pro Val Pro Gln Leu Arg Val Leu Asp Leu Thr Arg Asn Ala Leu
115 120 125

Thr Gly Leu Pro Pro Gly Leu Phe Gln Ala Ser Ala Thr Leu Asp Thr
130 135 140

Leu Val Leu Lys Glu Asn Gln Leu Glu Val Leu Glu Val Ser Trp Leu
145 150 155 160

His Gly Leu Lys Ala Leu Gly His Leu Asp Leu Ser Gly Asn Arg Leu
165 170 175

Arg Lys Leu Pro Pro Gly Leu Leu Ala Asn Phe Thr Leu Leu Arg Thr
180 185 190

Leu Asp Leu Gly Glu Asn Gln Leu Glu Thr Leu Pro Pro Asp Leu Leu
195 200 205

Arg Gly Pro Leu Gln Leu Glu Arg Leu His Leu Glu Gly Asn Lys Leu
210 215 220

Gln Val Leu Gly Lys Asp Leu Leu Leu Pro Gln Pro Asp Leu Arg Tyr
225 230 235 240

Leu Phe Leu Asn Gly Asn Lys Leu Ala Arg Val Ala Ala Gly Ala Phe
245 250 255

Gln Gly Leu Arg Gln Leu Asp Met Leu Asp Leu Ser Asn Asn Ser Leu
260 265 270

Ala Ser Val Pro Glu Gly Leu Trp Ala Ser Leu Gly Gln Pro Asn Trp
275 280 285

Asp Met Arg Asp Gly Phe Asp Ile Ser Gly Asn Pro Trp Ile Cys Asp
290 295 300

Gln Asn Leu Ser Asp Leu Tyr Arg Trp Leu Gln Ala Gln Lys Asp Lys
305 310 315 320

Met Phe Ser Gln Asn Asp Thr Arg Cys Ala Gly Pro Glu Ala Val Lys
325 330 335

Gly Gln Thr Leu Leu Ala Val Ala Lys Ser Gln

	340	345	
<210>	26		
<211>	712		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	26		
Met Arg Val Leu Leu His Leu Pro Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile Leu			
1 5 10 15			
Leu Gln Ala Ala Ala Ser Thr Thr Arg Ala Gln Thr Thr Arg Thr Ser			
20 25 30			
Ala Ile Ser Asp Thr Val Ser Gln Ala Lys Val Gln Val Asn Lys Ala			
35 40 45			
Phe Leu Asp Ser Arg Thr Arg Leu Lys Thr Ala Met Ser Ser Glu Thr			
50 55 60			
Pro Thr Ser Arg Gln Leu Ser Glu Tyr Leu Lys His Ala Lys Gly Arg			
65 70 75 80			
Thr Arg Thr Ala Ile Arg Asn Gly Gln Val Trp Glu Glu Ser Leu Lys			
85 90 95			
Arg Leu Arg Gln Lys Ala Ser Leu Thr Asn Val Thr Asp Pro Ser Leu			
100 105 110			
Asp Leu Thr Ser Leu Ser Leu Glu Val Gly Cys Gly Ala Pro Ala Pro			
115 120 125			
Val Val Arg Cys Asp Pro Cys Ser Pro Tyr Arg Thr Ile Thr Gly Asp			
130 135 140			
Cys Asn Asn Arg Arg Lys Pro Ala Leu Gly Ala Ala Asn Arg Ala Leu			
145 150 155 160			
Ala Arg Trp Leu Pro Ala Glu Tyr Glu Asp Gly Leu Ser Leu Pro Phe			
165 170 175			
Gly Trp Thr Pro Gly Lys Thr Arg Asn Gly Phe Pro Leu Pro Leu Ala			
180 185 190			

Arg Glu Val Ser Asn Lys Ile Val Gly Tyr Leu Asn Glu Glu Gly Val

195 200 205
Leu Asp Gln Asn Arg Ser Leu Leu Phe Met Gln Trp Gly Gln Ile Val

210 215 220
Asp His Asp Leu Asp Phe Ala Pro Asp Thr Glu Leu Gly Ser Ser Glu
225 230 235 240

Tyr Ser Lys Ala Gln Cys Asp Glu Tyr Cys Ile Gln Gly Asp Asn Cys
245 250 255
Phe Pro Ile Met Phe Pro Pro Asn Asp Pro Lys Ala Gly Thr Gln Gly
260 265 270

Lys Cys Met Pro Phe Phe Arg Ala Gly Phe Val Cys Pro Thr Pro Pro
275 280 285

Tyr Lys Ser Leu Ala Arg Glu Gln Ile Asn Ala Leu Thr Ser Phe Leu
290 295 300

Asp Ala Ser Phe Val Tyr Ser Ser Glu Pro Ser Leu Ala Ser Arg Leu
305 310 315 320

Arg Asn Leu Ser Ser Pro Leu Gly Leu Met Ala Val Asn Gln Glu Val
325 330 335

Ser Asp His Gly Leu Pro Tyr Leu Pro Tyr Asp Ser Lys Lys Pro Ser

340 345 350
Pro Cys Glu Phe Ile Asn Thr Thr Ala Arg Val Pro Cys Phe Leu Ala

355 360 365
Gly Asp Ser Arg Ala Ser Glu His Ile Leu Leu Ala Thr Ser His Thr

370 375 380
Leu Phe Leu Arg Glu His Asn Arg Leu Ala Arg Glu Leu Lys Arg Leu

385 390 395 400
Asn Pro Gln Trp Asp Gly Glu Lys Leu Tyr Gln Glu Ala Arg Lys Ile

405 410 415

Leu Gly Ala Phe Val Gln Ile Ile Thr Phe Arg Asp Tyr Leu Pro Ile
420 425 430

Leu Leu Gly Asp His Met Gln Lys Trp Ile Pro Pro Tyr Gln Gly Tyr

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

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

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

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

690				695				700							
Ser	Pro	Trp	Ala	Ser	Val	Lys	Asn								
705				710											
<210>		27													
<211>		340													
<212>		PRT													
<213>		Homo sapiens													
<400>		27													
Ala	Ser	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys	Val	Phe	Pro	Leu	Ser	Leu	Asp	Ser	Thr
1				5				10				15			
Pro	Gln	Asp	Gly	Asn	Val	Val	Val	Ala	Cys	Leu	Val	Gln	Gly	Phe	Phe
			20					25				30			
Pro	Gln	Glu	Pro	Leu	Ser	Val	Thr	Trp	Ser	Glu	Ser	Gly	Gln	Asn	Val
			35					40				45			
Thr	Ala	Arg	Asn	Phe	Pro	Pro	Ser	Gln	Asp	Ala	Ser	Gly	Asp	Leu	Tyr
50							55				60				
Thr	Thr	Ser	Ser	Gln	Leu	Thr	Leu	Pro	Ala	Thr	Gln	Cys	Pro	Asp	Gly
65				70				75				80			
Lys	Ser	Val	Thr	Cys	His	Val	Lys	His	Tyr	Thr	Asn	Pro	Ser	Gln	Asp
				85				90				95			
Val	Thr	Val	Pro	Cys	Pro	Val	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Cys	Cys	His	Pro
			100					105				110			
Arg	Leu	Ser	Leu	His	Arg	Pro	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Leu	Gly	Ser
			115					120				125			
Glu	Ala	Asn	Leu	Thr	Cys	Thr	Leu	Thr	Gly	Leu	Arg	Asp	Ala	Ser	Gly
130							135				140				
Ala	Thr	Phe	Thr	Trp	Thr	Pro	Ser	Ser	Gly	Lys	Ser	Ala	Val	Gln	Gly
145				150				155				160			
Pro	Pro	Glu	Arg	Asp	Leu	Cys	Gly	Cys	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Val	Leu
			165					170				175			
Pro	Gly	Cys	Ala	Gln	Pro	Trp	Asn	His	Gly	Glu	Thr	Phe	Thr	Cys	Thr

180 185 190

Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys

195 200 205

Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser

210 215 220

Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro

260 265 270

Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala

275 280 285

Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His

290 295 300

Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala

305 310 315 320

Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp

325 330 335

Gly Thr Cys Tyr

340

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 29

<211> 2413

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Gly Ile Ser Thr Val Ile Leu Glu Met Cys Leu Leu Trp Gly Gln

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

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

Cys Gly Trp Ala Met Ser Ala Pro Gly Asn Ala Trp Phe Gly Gln Gly

145 150 155 160

Ser Gly Pro Ile Ala Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser

165 170 175

Tyr Leu Trp Ser Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly

180 185 190

His Gly Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Ala Gln Pro Gln Ser

195 200 205

Thr Leu Arg Pro Glu Ser Trp Pro Val Arg Ile Ser Pro Pro Val Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Arg Cys Arg Gly Arg Val Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly

245 250 255

Thr Val Cys Asp Asp Tyr Trp Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys

260 265 270

Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp Ala Met Ser Ala Pro Gly Asn Ala Gln

275 280 285

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

290 295 300

Gly His Glu Ser Tyr Leu Trp Ser Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Thr

305 310 315 320

His Asn Cys Gly His Ser Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Pro

325 330 335

Gln Ser Arg Pro Thr Pro Ser Pro Asp Thr Trp Pro Thr Ser His Ala

340 345 350

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

355 360 365

Gly Asp Arg Cys Gln Gly Arg Val Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp

370 375 380

Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Thr Ser Asp Ala Asn Val Val

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

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

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

 580 585 590
 Cys Ser Gly Pro Glu Ser Ser Leu Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly
 595 600 605
 Asp Arg Cys Gln Gly Arg Val Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly
 610 615 620
 Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys
 625 630 635 640
 Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp Ala Thr Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg

645					650					655						
Phe	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Ile	Val	Leu	Asp	Asp	Val	Arg	Cys	Ser	
660					665					670						
Gly	His	Glu	Ser	Tyr	Leu	Trp	Ser	Cys	Pro	Asn	Asn	Gly	Trp	Leu	Ser	
675					680					685						
His	Asn	Cys	Gly	His	His	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Cys	Ser	Ala	Ala	
690					695					700						
Gln	Ser	Arg	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Asp	Thr	Leu	Ser	Thr	Ile	Thr	Leu	
705					710					715					720	
Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Gly	Ser	Glu	Ser	Ser	Leu	Thr	Leu	Arg	Leu	Val	
725					730					735						
Asn	Gly	Ser	Asp	Arg	Cys	Gln	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Leu	Tyr	Arg	Gly	
740					745					750						
Ser	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Thr	Asn	Asp	Ala	Asn	
755					760					765						
Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly	Trp	Ala	Thr	Ser	Ala	Pro	Gly	
770					775					780						
Asn	Ala	Arg	Phe	Gly	Gln	Gly	Ser	Gly	Pro	Ile	Val	Leu	Asp	Asp	Val	
785					790					795					800	
Arg	Cys	Ser	Gly	His	Glu	Ser	Tyr	Leu	Trp	Ser	Cys	Pro	His	Asn	Gly	
805					810					815						
Trp	Leu	Ser	His	Asn	Cys	Gly	His	His	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Cys	
820					825					830						
Ser	Val	Ser	Gln	Ser	Arg	Pro	Thr	Pro	Ser	Pro	Asp	Thr	Trp	Pro	Thr	
835					840					845						
Ser	His	Ala	Ser	Thr	Ala	Gly	Pro	Glu	Ser	Ser	Leu	Ala	Leu	Arg	Leu	
850					855					860						
Val	Asn	Gly	Gly	Asp	Arg	Cys	Gln	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Leu	Tyr	Arg	
865					870					875					880	
Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Thr	Ser	Asp	Ala	
885					890					895						

Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp Ala Thr Ser Ala Pro
 900 905 910
 Gly Asn Ala Arg Phe Gly Gln Gly Ser Gly Pro Ile Val Leu Asp Asp
 915 920 925
 Val Arg Cys Ser Gly Tyr Glu Ser Tyr Leu Trp Ser Cys Pro His Asn
 930 935 940

 Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gln His Ser Glu Asp Ala Gly Val Ile
 945 950 955 960
 Cys Ser Ala Ala His Ser Trp Ser Thr Pro Ser Pro Asp Thr Leu Pro
 965 970 975
 Thr Ile Thr Leu Pro Ala Ser Thr Val Gly Ser Glu Ser Ser Leu Ala
 980 985 990
 Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg Cys Gln Gly Arg Val Glu Val
 995 1000 1005
 Leu Tyr Gln Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Thr

 1010 1015 1020
 Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp Ala Met
 1025 1030 1035 1040
 Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg Phe Gly Gln Gly Ser Gly Pro Ile Val
 1045 1050 1055
 Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser Tyr Leu Trp Ser Cys
 1060 1065 1070
 Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly His Ser Glu Asp Ala
 1075 1080 1085

 Gly Val Ile Cys Ser Ala Ser Gln Ser Arg Pro Thr Pro Ser Pro Asp
 1090 1095 1100
 Thr Trp Pro Thr Ser His Ala Ser Thr Ala Gly Ser Glu Ser Ser Leu
 1105 1110 1115 1120
 Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg Cys Gln Gly Arg Val Glu
 1125 1130 1135
 Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Tyr Trp Asp
 1140 1145 1150

Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp Ala

1155 1160 1165
Met Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg Phe Gly Gln Gly Ser Gly Pro Ile

1170 1175 1180
Val Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser Tyr Leu Trp Ser

1185 1190 1195 1200
Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly His His Glu Asp

1205 1210 1215
Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Ser Gln Ser Gln Pro Thr Pro Ser Pro

1220 1225 1230

Asp Thr Trp Pro Thr Ser His Ala Ser Thr Ala Gly Ser Glu Ser Ser
1235 1240 1245

Leu Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg Cys Gln Gly Arg Val
1250 1255 1260

Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Tyr Trp
1265 1270 1275 1280

Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Trp
1285 1290 1295

Ala Thr Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg Phe Gly Gln Gly Ser Gly Pro

1300 1305 1310
Ile Val Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser Tyr Leu Trp

1315 1320 1325
Ser Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly His His Glu

1330 1335 1340
Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Ser Gln Ser Gln Pro Thr Pro Ser

1345 1350 1355 1360
Pro Asp Thr Trp Pro Thr Ser His Ala Ser Thr Ala Gly Ser Glu Ser

1365 1370 1375

Ser Leu Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg Cys Gln Gly Arg
1380 1385 1390

Val Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Tyr

1395 1400 1405
 Trp Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly
 1410 1415 1420
 Trp Ala Thr Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg Phe Gly Gln Gly Ser Gly
 1425 1430 1435 1440
 Pro Ile Val Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser Tyr Leu

 1445 1450 1455
 Trp Ser Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly His His
 1460 1465 1470
 Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Ser Gln Ser Gln Pro Thr Pro
 1475 1480 1485
 Ser Pro Asp Thr Trp Pro Thr Ser Arg Ala Ser Thr Ala Gly Ser Glu
 1490 1495 1500
 Ser Thr Leu Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg Cys Arg Gly
 1505 1510 1515 1520

 Arg Val Glu Val Leu Tyr Gln Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp
 1525 1530 1535
 Tyr Trp Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
 1540 1545 1550
 Gly Trp Ala Met Ser Ala Pro Gly Asn Ala Gln Phe Gly Gln Gly Ser
 1555 1560 1565
 Gly Pro Ile Val Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly His Glu Ser Tyr
 1570 1575 1580
 Leu Trp Ser Cys Pro His Asn Gly Trp Leu Ser His Asn Cys Gly His

 1585 1590 1595 1600
 His Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Ala Gln Ser Gln Ser Thr
 1605 1610 1615
 Pro Arg Pro Asp Thr Trp Leu Thr Thr Asn Leu Pro Ala Leu Thr Val
 1620 1625 1630
 Gly Ser Glu Ser Ser Leu Ala Leu Arg Leu Val Asn Gly Gly Asp Arg
 1635 1640 1645
 Cys Arg Gly Arg Val Glu Val Leu Tyr Arg Gly Ser Trp Gly Thr Val

1650 1655 1660
 Cys Asp Asp Ser Trp Asp Thr Asn Asp Ala Asn Val Val Cys Arg Gln
 1665 1670 1675 1680
 Leu Gly Cys Gly Trp Ala Met Ser Ala Pro Gly Asn Ala Arg Phe Gly
 1685 1690 1695
 Gln Gly Ser Gly Pro Ile Val Leu Asp Asp Val Arg Cys Ser Gly Asn
 1700 1705 1710
 Glu Ser Tyr Leu Trp Ser Cys Pro His Lys Gly Trp Leu Thr His Asn
 1715 1720 1725
 Cys Gly His His Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Ala Thr Gln Ile

 1730 1735 1740
 Asn Ser Thr Thr Thr Asp Trp Trp His Pro Thr Thr Thr Thr Thr Ala
 1745 1750 1755 1760
 Arg Pro Ser Ser Asn Cys Gly Gly Phe Leu Phe Tyr Ala Ser Gly Thr
 1765 1770 1775
 Phe Ser Ser Pro Ser Tyr Pro Ala Tyr Tyr Pro Asn Asn Ala Lys Cys
 1780 1785 1790
 Val Trp Glu Ile Glu Val Asn Ser Gly Tyr Arg Ile Asn Leu Gly Phe
 1795 1800 1805

 Ser Asn Leu Lys Leu Glu Ala His His Asn Cys Ser Phe Asp Tyr Val
 1810 1815 1820
 Glu Ile Phe Asp Gly Ser Leu Asn Ser Ser Leu Leu Leu Gly Lys Ile
 1825 1830 1835 1840
 Cys Asn Asp Thr Arg Gln Ile Phe Thr Ser Ser Tyr Asn Arg Met Thr
 1845 1850 1855
 Ile His Phe Arg Ser Asp Ile Ser Phe Gln Asn Thr Gly Phe Leu Ala
 1860 1865 1870
 Trp Tyr Asn Ser Phe Pro Ser Asp Ala Thr Leu Arg Leu Val Asn Leu

 1875 1880 1885
 Asn Ser Ser Tyr Gly Leu Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His Gly
 1890 1895 1900

Gly Thr Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Thr Ile Gln Glu Ala
 1905 1910 1915 1920
 Glu Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Arg Ala Val Ser Ala Leu
 1925 1930 1935
 Gly Asn Ala Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Gly Pro Ile Thr Leu Asp Asp
 1940 1945 1950

 Val Glu Cys Ser Gly Thr Glu Ser Thr Leu Trp Gln Cys Arg Asn Arg
 1955 1960 1965
 Gly Trp Phe Ser His Asn Cys Asn His Arg Glu Asp Ala Gly Val Ile
 1970 1975 1980
 Cys Ser Gly Asn His Leu Ser Thr Pro Ala Pro Phe Leu Asn Ile Thr
 1985 1990 1995 2000
 Arg Pro Asn Thr Asp Tyr Ser Cys Gly Gly Phe Leu Ser Gln Pro Ser
 2005 2010 2015
 Gly Asp Phe Ser Ser Pro Phe Tyr Pro Gly Asn Tyr Pro Asn Asn Ala

 2020 2025 2030
 Lys Cys Val Trp Asp Ile Glu Val Gln Asn Asn Tyr Arg Val Thr Val
 2035 2040 2045
 Ile Phe Arg Asp Val Gln Leu Glu Gly Gly Cys Asn Tyr Asp Tyr Ile
 2050 2055 2060
 Glu Val Phe Asp Gly Pro Tyr Arg Ser Ser Pro Leu Ile Ala Arg Val
 2065 2070 2075 2080
 Cys Asp Gly Ala Arg Gly Ser Phe Thr Ser Ser Ser Asn Phe Met Ser
 2085 2090 2095

 Ile Arg Phe Ile Ser Asp His Ser Ile Thr Arg Arg Gly Phe Arg Ala
 2100 2105 2110
 Glu Tyr Tyr Ser Ser Pro Ser Asn Asp Ser Thr Asn Leu Leu Cys Leu
 2115 2120 2125
 Pro Asn His Met Gln Ala Ser Val Ser Arg Ser Tyr Leu Gln Ser Leu
 2130 2135 2140
 Gly Phe Ser Ala Ser Asp Leu Val Ile Ser Thr Trp Asn Gly Tyr Tyr
 2145 2150 2155 2160

Glu Cys Arg Pro Gln Ile Thr Pro Asn Leu Val Ile Phe Thr Ile Pro

2165 2170 2175

Tyr Ser Gly Cys Gly Thr Phe Lys Gln Ala Asp Asn Asp Thr Ile Asp

2180 2185 2190

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

2195 2200 2205

Arg Thr Asp Leu Arg Ile His Val Ser Cys Arg Met Leu Gln Asn Thr

2210 2215 2220

Trp Val Asp Thr Met Tyr Ile Ala Asn Asp Thr Ile His Val Ala Asn

2225 2230 2235 2240

Asn Thr Ile Gln Val Glu Glu Val Gln Tyr Gly Asn Phe Asp Val Asn

2245 2250 2255

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

2260 2265 2270

Pro Tyr Tyr Val Asp Leu Asn Gln Asp Leu Tyr Val Gln Ala Glu Ile

2275 2280 2285

Leu His Ser Asp Ala Val Leu Thr Leu Phe Val Asp Thr Cys Val Ala

2290 2295 2300

Ser Pro Tyr Ser Asn Asp Phe Thr Ser Leu Thr Tyr Asp Leu Ile Arg

2305 2310 2315 2320

Ser Gly Cys Val Arg Asp Asp Thr Tyr Gly Pro Tyr Ser Ser Pro Ser

2325 2330 2335

Leu Arg Ile Ala Arg Phe Arg Phe Arg Ala Phe His Phe Leu Asn Arg

2340 2345 2350

Phe Pro Ser Val Tyr Leu Arg Cys Lys Met Val Val Cys Arg Ala Tyr

2355 2360 2365

Asp Pro Ser Ser Arg Cys Tyr Arg Gly Cys Val Leu Arg Ser Lys Arg

2370 2375 2380

Asp Val Gly Ser Tyr Gln Glu Lys Val Asp Val Val Leu Gly Pro Ile

2385 2390 2395 2400

Gln Leu Gln Thr Pro Pro Arg Arg Glu Glu Glu Pro Arg

2405 2410

<210> 30

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln

65 70 75 80

Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn

85 90 95

Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys

100 105 110

Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg

115 120 125

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

130 135 140

Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr

145 150 155 160

Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr

165 170 175

Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

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

450

<210> 31

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Gly Lys Val Lys Val Gly Val Asn Gly Phe Gly Arg Ile Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Asn Asp Pro Phe Ile Asp Leu Asn Tyr Met Val Tyr Met Phe Gln

35 40 45

Tyr Asp Ser Thr His Gly Lys Phe His Gly Thr Val Lys Ala Glu Asn

50

55

60

Gly Lys Leu Val Ile Asn Gly Asn Pro Ile Thr Ile Phe Gln Glu Arg

65 70 75 80

Asp Pro Ser Lys Ile Lys Trp Gly Asp Ala Gly Ala Glu Tyr Val Val

85 90 95

Glu Ser Thr Gly Val Phe Thr Thr Met Glu Lys Ala Gly Ala His Leu

100 105 110

Gln Gly Gly Ala Lys Arg Val Ile Ile Ser Ala Pro Ser Ala Asp Ala

115 120 125

Pro Met Phe Val Met Gly Val Asn His Glu Lys Tyr Asp Asn Ser Leu

130

135

140

Lys Ile Ile Ser Asn Ala Ser Cys Thr Thr Asn Cys Leu Ala Pro Leu

145 150 155 160

Ala Lys Val Ile His Asp Asn Phe Gly Ile Val Glu Gly Leu Met Thr

165 170 175

Thr Val His Ala Ile Thr Ala Thr Gln Lys Thr Val Asp Gly Pro Ser

180 185 190

Gly Lys Leu Trp Arg Asp Gly Arg Gly Ala Leu Gln Asn Ile Ile Pro

195

200

205

Ala Ser Thr Gly Ala Ala Lys Ala Val Gly Lys Val Ile Pro Glu Leu
210 215 220

Asn Gly Lys Leu Thr Gly Met Ala Phe Arg Val Pro Thr Ala Asn Val
225 230 235 240

Ser Val Val Asp Leu Thr Cys Arg Leu Glu Lys Pro Ala Lys Tyr Asp
245 250 255

Asp Ile Lys Lys Val Val Lys Gln Ala Ser Glu Gly Pro Leu Lys Gly
260 265 270

Ile Leu Gly Tyr Thr Glu His Gln Val Val Ser Ser Asp Phe Asn Ser
275 280 285

Asp Thr His Ser Ser Thr Phe Asp Ala Gly Ala Gly Ile Ala Leu Asn
290 295 300

Asp His Phe Val Lys Leu Ile Ser Trp Tyr Asp Asn Glu Phe Gly Tyr
305 310 315 320

Ser Asn Arg Val Val Asp Leu Met Ala His Met Ala Ser Lys Glu
325 330 335

<210> 32

<211> 417

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ser Leu Ser Asn Lys Leu Thr Leu Asp Lys Leu Asp Val Lys Gly
1 5 10 15

Lys Arg Val Val Met Arg Val Asp Phe Asn Val Pro Met Lys Asn Asn
20 25 30

Gln Ile Thr Asn Asn Gln Arg Ile Lys Ala Ala Val Pro Ser Ile Lys
35 40 45

Phe Cys Leu Asp Asn Gly Ala Lys Ser Val Val Leu Met Ser His Leu
50 55 60

Gly Arg Pro Asp Gly Val Pro Met Pro Asp Lys Tyr Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Val Ala Val Glu Leu Lys Ser Leu Leu Gly Lys Asp Val Leu Phe Leu

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

[illegible] $\langle 210 \rangle$

33

<211> 590

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met His Leu Ala Arg Leu Val Gly Ser Cys Ser Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Ala Leu Ser Gly Trp Ala Ala Ser Asp Asp Pro Ile Glu Lys Val

20 25 30

Ile Glu Gly Ile Asn Arg Gly Leu Ser Asn Ala Glu Arg Glu Val Gly
35 40 45

Lys Ala Leu Asp Gly Ile Asn Ser Gly Ile Thr His Ala Gly Arg Glu

50 55 60

Val Glu Lys Val Phe Asn Gly Leu Ser Asn Met Gly Ser His Thr Gly

Lys Glu Leu Asp Lys Gly Val Gln Gly Leu Asn His Gly Met Asp Lys

85 90 95

Val Ala His Glu Ile Asn His Gly Ile Gly Gln Ala Gly Lys Glu Ala

100 105 110

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

115 120 125
 Glu Ala Asp Lys Leu Ile His His Gly Val His His Gly Ala Asn Gln
 130 135 140
 Ala Gly Ser Glu Ala Gly Lys Phe Gly Gln Gly Val Asp Asn Ala Ala
 145 150 155 160
 Gly Gln Ala Gly Asn Glu Ala Gly Arg Phe Gly Gln Gly Val His His
 165 170 175
 Ala Ala Gly Gln Ala Gly Asn Glu Ala Gly Arg Phe Gly Gln Gly Val
 180 185 190
 His His Ala Ala Gly Gln Ala Gly Asn Glu Ala Gly Arg Phe Gly Gln
 195 200 205
 Gly Ala His His Gly Leu Ser Glu Gly Trp Lys Glu Thr Glu Lys Phe
 210 215 220
 Gly Gln Gly Ile His His Ala Ala Gly Gln Val Gly Lys Glu Ala Glu
 225 230 235 240
 Lys Phe Gly Gln Gly Ala His His Ala Ala Gly Gln Ala Gly Asn Glu
 245 250 255
 Ala Gly Arg Phe Gly Gln Gly Val His His Gly Leu Ser Glu Gly Trp
 260 265 270
 Lys Glu Thr Glu Lys Phe Gly Gln Gly Val His His Thr Ala Gly Gln
 275 280 285
 Val Gly Lys Glu Ala Glu Lys Phe Gly Gln Gly Ala His His Ala Ala
 290 295 300
 Gly Gln Ala Gly Asn Glu Ala Gly Arg Phe Gly Gln Gly Ala His His
 305 310 315 320
 Ala Ala Gly Gln Ala Gly Asn Glu Ala Gly Arg Phe Gly Gln Gly Val
 325 330 335
 His His Gly Leu Ser Glu Gly Trp Lys Glu Thr Glu Lys Phe Gly Gln
 340 345 350
 Gly Val His His Ala Ala Ser Gln Phe Gly Lys Glu Thr Glu Lys Leu
 355 360 365

Gly His Gly Val His His Gly Val Asn Glu Ala Trp Lys Glu Ala Glu
370 375 380

Lys Phe Gly Gln Gly Val His His Ala Ala Ser Gln Val Gly Lys Glu
385 390 395 400

Glu Asp Arg Val Val Gln Gly Leu His His Gly Val Ser Gln Ala Gly
405 410 415

Arg Glu Ala Gly Gln Phe Gly His Asp Ile His His Thr Ala Gly Gln
420 425 430

Ala Gly Lys Glu Gly Asp Ile Ala Val His Gly Val Gln Pro Gly Val
435 440 445

His Glu Ala Gly Lys Glu Ala Gly Gln Phe Gly Gln Gly Val His His
450 455 460

Thr Leu Glu Gln Ala Gly Lys Glu Ala Asp Lys Ala Val Gln Gly Phe
465 470 475 480

His Thr Gly Val His Gln Ala Gly Lys Glu Ala Glu Lys Leu Gly Gln
485 490 495

Gly Val Asn His Ala Ala Asp Gln Ala Gly Lys Glu Val Glu Lys Leu
500 505 510

Gly Gln Gly Ala His His Ala Ala Gly Gln Ala Gly Lys Glu Leu Gln
515 520 525

Asn Ala His Asn Gly Val Asn Gln Ala Ser Lys Glu Ala Asn Gln Leu
530 535 540

Leu Asn Gly Asn His Gln Ser Gly Ser Ser Ser His Gln Gly Gly Ala
545 550 555 560

Thr Thr Thr Pro Leu Ala Ser Gly Ala Ser Val Asn Thr Pro Phe Ile
565 570 575

Asn Leu Pro Ala Leu Trp Arg Ser Val Ala Asn Ile Met Pro
580 585 590

<210> 34
<211> 484
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ala Gly Pro Trp Thr Phe Thr Leu Leu Cys Gly Leu Leu Ala Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Lys Val Ile Lys Glu Lys Leu Thr Gln Glu Leu Lys Asp His Asn

35 40 45

Ala Thr Ser Ile Leu Gln Gln Leu Pro Leu Leu Ser Ala Met Arg Glu

50 55 60

Lys Pro Ala Gly Gly Ile Pro Val Leu Gly Ser Leu Val Asn Thr Val

65 70 75 80

Leu Lys His Ile Ile Trp Leu Lys Val Ile Thr Ala Asn Ile Leu Gln

85 90 95

Leu Gln Val Lys Pro Ser Ala Asn Asp Gln Glu Leu Leu Val Lys Ile

100 105 110

Pro Leu Asp Met Val Ala Gly Phe Asn Thr Pro Leu Val Lys Thr Ile

115 120 125

Val Glu Phe His Met Thr Thr Glu Ala Gln Ala Thr Ile Arg Met Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser His Gly Ser Leu Arg Ile Gln Leu Leu His Lys Leu Ser Phe Leu

165 170 175

Val Asn Ala Leu Ala Lys Gln Val Met Asn Leu Leu Val Pro Ser Leu

180 185 190

Pro Asn Leu Val Lys Asn Gln Leu Cys Pro Val Ile Glu Ala Ser Phe

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

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

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

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

<210> 35
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 35
 Met Lys Thr Leu Pro Leu Phe Val Cys Ile Cys Ala Leu Ser Ala Cys
 1 5 10 15
 Phe Ser Phe Ser Glu Gly Arg Glu Arg Asp His Glu Leu Arg His Arg
 20 25 30
 Arg His His His Gln Ser Pro Lys Ser His Phe Glu Leu Pro His Tyr
 35 40 45
 Pro Gly Leu Leu Ala His Gln Lys Pro Phe Ile Arg Lys Ser Tyr Lys
 50 55 60
 Cys Leu His Lys Arg Cys Arg Pro Lys Leu Pro Pro Ser Pro Asn Asn
 65 70 75 80
 Pro Pro Lys Phe Pro Asn Pro His Gln Pro Pro Lys His Pro Asp Lys
 85 90 95
 Asn Ser Ser Val Val Asn Pro Thr Leu Val Ala Thr Thr Gln Ile Pro
 100 105 110
 Ser Val Thr Phe Pro Ser Ala Ser Thr Lys Ile Thr Thr Leu Pro Asn
 115 120 125
 Val Thr Phe Leu Pro Gln Asn Ala Thr Thr Ile Ser Ser Arg Glu Asn
 130 135 140
 Val Asn Thr Ser Ser Ser Val Ala Thr Leu Ala Pro Val Asn Ser Pro
 145 150 155 160
 Ala Pro Gln Asp Thr Thr Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Ala Thr Thr
 165 170 175
 Pro Ala Pro Pro Ser Ser Ser Ala Pro Pro Glu Thr Thr Ala Ala Pro
 180 185 190
 Pro Thr Pro Ser Ala Thr Thr Gln Ala Pro Pro Ser Ser Ser Ala Pro
 195 200 205
 Pro Glu Thr Thr Ala Ala Pro Pro Thr Pro Pro Ala Thr Thr Pro Ala

210 215 220
 Pro Pro Ser Ser Ser Ala Pro Pro Glu Thr Thr Ala Ala Pro Pro Thr
 225 230 235 240
 Pro Ser Ala Thr Thr Pro Ala Pro Leu Ser Ser Ser Ala Pro Pro Glu

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

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

 <210> 36
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 36
 Met Gly Arg Gln Leu Ala Gly Cys Gly Asp Ala Gly Lys Lys Ala Ser
 1 5 10 15
 Phe Lys Met Ser Thr Val His Glu Ile Leu Cys Lys Leu Ser Leu Glu
 20 25 30
 Gly Asp His Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Ala Tyr
 35 40 45

Thr Asn Phe Asp Ala Glu Arg Asp Ala Leu Asn Ile Glu Thr Ala Ile
50 55 60

Lys Thr Lys Gly Val Asp Glu Val Thr Ile Val Asn Ile Leu Thr Asn

65 70 75 80

Arg Ser Asn Ala Gln Arg Gln Asp Ile Ala Phe Ala Tyr Gln Arg Arg

85 90 95

Thr Lys Lys Glu Leu Ala Ser Ala Leu Lys Ser Ala Leu Ser Gly His

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Ile Glu Ile Ile Cys Ser Arg Thr Asn Gln Glu Leu Gln Glu

145 150 155 160

Ile Asn Arg Val Tyr Lys Glu Met Tyr Lys Thr Asp Leu Glu Lys Asp

165 170 175

Ile Ile Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Lys Leu Met Val Ala Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Thr Asp Val Pro Lys Trp Ile Ser Ile Met Thr Glu Arg Ser Val

225 230 235 240

Pro His Leu Gln Lys Val Phe Asp Arg Tyr Lys Ser Tyr Ser Pro Tyr

245 250 255

Asp Met Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn

260 265 270

Ala Phe Leu Asn Leu Val Gln Cys Ile Gln Asn Lys Pro Leu Tyr Phe

275 280 285

Ala Asp Arg Leu Tyr Asp Ser Met Lys Gly Lys Gly Thr Arg Asp Lys

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

355
<210> 37
<211> 313
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 37
Met Arg Ala Leu Val Leu Leu Leu Ser Leu Phe Leu Leu Gly Gly Gln
1 5 10 15
Ala Gln His Val Ser Asp Trp Thr Tyr Ser Glu Gly Ala Leu Asp Glu
20 25 30
Ala His Trp Pro Gln His Tyr Pro Ala Cys Gly Gly Gln Arg Gln Ser
35 40 45
Pro Ile Asn Leu Gln Arg Thr Lys Val Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

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

Lys Tyr Lys Ser Tyr Asp Ile Ala Gln Asp Ala Pro Asp Gly Leu Ala
 145 150 155 160
 Val Leu Ala Ala Phe Val Glu Val Lys Asn Tyr Pro Glu Asn Thr Tyr
 165 170 175
 Tyr Ser Asn Phe Ile Ser His Leu Ala Asn Ile Lys Tyr Pro Gly Gln
 180 185 190
 Arg Thr Thr Leu Thr Gly Leu Asp Val Gln Asp Met Leu Pro Arg Asn
 195 200 205
 Leu Gln His Tyr Tyr Thr Tyr His Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys
 210 215 220
 Thr Glu Asn Val His Trp Phe Val Leu Ala Asp Phe Val Lys Leu Ser
 225 230 235 240
 Arg Thr Gln Val Trp Lys Leu Glu Asn Ser Leu Leu Asp His Arg Asn
 245 250 255
 Lys Thr Ile His Asn Asp Tyr Arg Arg Thr Gln Pro Leu Asn His Arg
 260 265 270
 Val Val Glu Ser Asn Phe Pro Asn Gln Gly Lys Gly His Gly Gly His
 275 280 285
 Arg Gly Arg Ser Gln Asn Pro Arg Val Gln Pro Thr Ser Thr Arg His
 290 295 300
 Pro Leu Ala Leu Gly Ser Leu Glu Ala
 305 310
 <210> 38
 <211> 623
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 Met Ser Cys Arg Gln Phe Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Arg Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Gly Leu Gly Ser Gly Gly Ser Ile Arg Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Phe Ser

35 40 45
 Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Arg Val Cys Gly Arg Gly
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ser Phe Gly Tyr Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 65 70 75 80
 Phe Ser Ala Ser Ser Leu Gly Gly Gly Phe Gly Gly Gly Ser Arg Gly

 85 90 95
 Phe Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Gly Gly Phe Gly
 100 105 110
 Gly Gly Phe Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Phe Gly Gly Gly Tyr Gly
 115 120 125
 Ser Gly Phe Gly Gly Phe Gly Gly Phe Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 130 135 140
 Asp Gly Gly Ile Leu Thr Ala Asn Glu Lys Ser Thr Met Gln Glu Leu
 145 150 155 160

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

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

290 295 300
 Gly Asp Val Asn Val Glu Ile Asn Val Ala Pro Gly Lys Asp Leu Thr
 305 310 315 320
 Lys Thr Leu Asn Asp Met Arg Gln Glu Tyr Glu Gln Leu Ile Ala Lys
 325 330 335
 Asn Arg Lys Asp Ile Glu Asn Gln Tyr Glu Thr Gln Ile Thr Gln Ile
 340 345 350
 Glu His Glu Val Ser Ser Ser Gly Gln Glu Val Gln Ser Ser Ala Lys
 355 360 365
 Glu Val Thr Gln Leu Arg His Gly Val Gln Glu Leu Glu Ile Glu Leu

 370 375 380
 Gln Ser Gln Leu Ser Lys Lys Ala Ala Leu Glu Lys Ser Leu Glu Asp
 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Arg Tyr Cys Gly Gln Leu Gln Met Ile Gln Glu Gln Ile
 405 410 415
 Ser Asn Leu Glu Ala Gln Ile Thr Asp Val Arg Gln Glu Ile Glu Cys
 420 425 430
 Gln Asn Gln Glu Tyr Ser Leu Leu Leu Ser Ile Lys Met Arg Leu Glu
 435 440 445

 Lys Glu Ile Glu Thr Tyr His Asn Leu Leu Glu Gly Gly Gln Glu Asp
 450 455 460
 Phe Glu Ser Ser Gly Ala Gly Lys Ile Gly Leu Gly Gly Arg Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Ser Tyr Gly Arg Gly Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 485 490 495
 Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 500 505 510
 Arg Gly Gly Ser Gly Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly

 515 520 525
 Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly His Ser Gly
 530 535 540

Gly Ser Gly Gly Gly His Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asn Tyr Gly Gly
545 550 555 560
Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Ser
565 570 575
Gly Ser Arg Gly Gly Ser Gly Gly Ser His Gly Gly Gly Ser Gly Phe
580 585 590

Gly Gly Glu Ser Gly Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Glu Glu Ala Ser Gly
595 600 605
Ser Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Lys Ser Ser His Ser
610 615 620

<210> 39
<211> 423
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 39

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

Asn Leu Thr Gln Glu Asn Gln Asp Arg Gly Thr His Val Asp Leu Gly
35 40 45
Leu Ala Ser Ala Asn Val Asp Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
50 55 60
Val Leu Lys Ala Pro Asp Lys Asn Val Ile Phe Ser Pro Leu Ser Ile
65 70 75 80
Ser Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ser Leu Gly Ala His Asn Thr Thr Leu
85 90 95
Thr Glu Ile Leu Lys Gly Leu Lys Phe Asn Leu Thr Glu Thr Ser Glu
100 105 110
Ala Glu Ile His Gln Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln
115 120 125
Ser Ser Asp Glu Leu Gln Leu Ser Met Gly Asn Ala Met Phe Val Lys

130	135	140	
Glu Gln Leu Ser Leu Leu Asp Arg Phe Thr Glu Asp Ala Lys Arg Leu			
145	150	155	160
Tyr Gly Ser Glu Ala Phe Ala Thr Asp Phe Gln Asp Ser Ala Ala Ala			
	165	170	175
Lys Lys Leu Ile Asn Asp Tyr Val Lys Asn Gly Thr Arg Gly Lys Ile			
	180	185	190
Thr Asp Leu Ile Lys Asp Leu Asp Ser Gln Thr Met Met Val Leu Val			
	195	200	205
Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Ala Lys Trp Glu Met Pro Phe Asp Pro Gln			
	210	215	220
Asp Thr His Gln Ser Arg Phe Tyr Leu Ser Lys Lys Lys Trp Val Met			
225	230	235	240
Val Pro Met Met Ser Leu His His Leu Thr Ile Pro Tyr Phe Arg Asp			
	245	250	255
Glu Glu Leu Ser Cys Thr Val Val Glu Leu Lys Tyr Thr Gly Asn Ala			
	260	265	270
Ser Ala Leu Phe Ile Leu Pro Asp Gln Asp Lys Met Glu Glu Val Glu			
	275	280	285
Ala Met Leu Leu Pro Glu Thr Leu Lys Arg Trp Arg Asp Ser Leu Glu			
	290	295	300
Phe Arg Glu Ile Gly Glu Leu Tyr Leu Pro Lys Phe Ser Ile Ser Arg			
305	310	315	320
Asp Tyr Asn Leu Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Gly Ile Glu Glu Ala			
	325	330	335
Phe Thr Ser Lys Ala Asp Leu Ser Gly Ile Thr Gly Ala Arg Asn Leu			
	340	345	350
Ala Val Ser Gln Val Val His Lys Ala Val Leu Asp Val Phe Glu Glu			
	355	360	365
Gly Thr Glu Ala Ser Ala Ala Thr Ala Val Lys Ile Thr Leu Leu Ser			
	370	375	380

Ala Leu Val Glu Thr Arg Thr Ile Val Arg Phe Asn Arg Pro Phe Leu

385 390 395 400

Met Ile Ile Val Pro Thr Asp Thr Gln Asn Ile Phe Phe Met Ser Lys

405 410 415

Val Thr Asn Pro Lys Gln Ala

420

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Gly Phe Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr His Cys Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile

35 40 45

Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser

85 90 95

Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp

100 105 110

Asp Ser Leu Ser Gly

115

<210> 41

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

<210> 42
<211> 1049
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42

Met Asp Trp Ser Phe Phe Arg Val Val Ala Met Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15
Val Val Val Glu Val Asn Ser Glu Phe Arg Ile Gln Val Arg Asp Tyr

20 25 30
 Asn Thr Lys Asn Gly Thr Ile Lys Trp His Ser Ile Arg Arg Gln Lys
 35 40 45
 Arg Glu Trp Ile Lys Phe Ala Ala Ala Cys Arg Glu Gly Glu Asp Asn

 50 55 60
 Ser Lys Arg Asn Pro Ile Ala Lys Ile His Ser Asp Cys Ala Ala Asn
 65 70 75 80
 Gln Gln Val Thr Tyr Arg Ile Ser Gly Val Gly Ile Asp Gln Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Gly Ile Phe Val Ile Asn Gln Lys Thr Gly Glu Ile Asn Ile Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Asp Arg Glu Val Thr Pro Phe Phe Ile Ile Tyr Cys Arg
 115 120 125

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

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

Ser Tyr Thr Ile Glu Ile Gln Glu Asn Thr Leu Asn Ser Asn Leu Leu
 275 280 285
 Glu Ile Arg Val Ile Asp Leu Asp Glu Glu Phe Ser Ala Asn Trp Met
 290 295 300
 Ala Val Ile Phe Phe Ile Ser Gly Asn Glu Gly Asn Trp Phe Glu Ile
 305 310 315 320
 Glu Met Asn Glu Arg Thr Asn Val Gly Ile Leu Lys Val Val Lys Pro
 325 330 335
 Leu Asp Tyr Glu Ala Met Gln Ser Leu Gln Leu Ser Ile Gly Val Arg
 340 345 350
 Asn Lys Ala Glu Phe His His Ser Ile Met Ser Gln Tyr Lys Leu Lys
 355 360 365
 Ala Ser Ala Ile Ser Val Thr Val Leu Asn Val Ile Glu Gly Pro Val
 370 375 380
 Phe Arg Pro Gly Ser Lys Thr Tyr Val Val Thr Gly Asn Met Gly Ser
 385 390 395 400
 Asn Asp Lys Val Gly Asp Phe Val Ala Thr Asp Leu Asp Thr Gly Arg
 405 410 415
 Pro Ser Thr Thr Val Arg Tyr Val Met Gly Asn Asn Pro Ala Asp Leu
 420 425 430
 Leu Ala Val Asp Ser Arg Thr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Asn Lys Val
 435 440 445
 Thr Lys Glu Gln Tyr Asn Met Leu Gly Gly Lys Tyr Gln Gly Thr Ile
 450 455 460
 Leu Ser Ile Asp Asp Asn Leu Gln Arg Thr Cys Thr Gly Thr Ile Asn
 465 470 475 480
 Ile Asn Ile Gln Ser Phe Gly Asn Asp Asp Arg Thr Asn Thr Glu Pro
 485 490 495
 Asn Thr Lys Ile Thr Thr Asn Thr Gly Arg Gln Glu Ser Thr Ser Ser
 500 505 510
 Thr Asn Tyr Asp Thr Ser Thr Thr Ser Thr Asp Ser Ser Gln Val Tyr
 515 520 525

Ser Ser Glu Pro Gly Asn Gly Ala Lys Asp Leu Leu Ser Asp Asn Val
530 535 540

His Phe Gly Pro Ala Gly Ile Gly Leu Leu Ile Met Gly Phe Leu Val
545 550 555 560

Leu Gly Leu Val Pro Phe Leu Met Ile Cys Cys Asp Cys Gly Gly Ala
565 570 575

Pro Arg Ser Ala Ala Gly Phe Glu Pro Val Pro Glu Cys Ser Asp Gly
580 585 590

Ala Ile His Ser Trp Ala Val Glu Gly Pro Gln Pro Glu Pro Arg Asp
595 600 605

Ile Thr Thr Val Ile Pro Gln Ile Pro Pro Asp Asn Ala Asn Ile Ile
610 615 620

Glu Cys Ile Asp Asn Ser Gly Val Tyr Thr Asn Glu Tyr Gly Gly Arg
625 630 635 640

Glu Met Gln Asp Leu Gly Gly Gly Glu Arg Met Thr Gly Phe Glu Leu
645 650 655

Thr Glu Gly Val Lys Thr Ser Gly Met Pro Glu Ile Cys Gln Glu Tyr
660 665 670

Ser Gly Thr Leu Arg Arg Asn Ser Met Arg Glu Cys Arg Glu Gly Gly
675 680 685

Leu Asn Met Asn Phe Met Glu Ser Tyr Phe Cys Gln Lys Ala Tyr Ala
690 695 700

Tyr Ala Asp Glu Asp Glu Gly Arg Pro Ser Asn Asp Cys Leu Leu Ile
705 710 715 720

Tyr Asp Ile Glu Gly Val Gly Ser Pro Ala Gly Ser Val Gly Cys Cys
725 730 735

Ser Phe Ile Gly Glu Asp Leu Asp Asp Ser Phe Leu Asp Thr Leu Gly
740 745 750

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

Pro Asp Leu Asp Pro Ser Trp Pro Pro Gln Ser Thr Glu Pro Val Cys

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

 Pro Ser Val His Val His Asp Asn Arg Pro Ala Ser Asn Val Val Val
 850 855 860
 Thr Glu Arg Val Val Gly Pro Ile Ser Gly Ala Asp Leu His Gly Met
 865 870 875 880
 Leu Glu Met Pro Asp Leu Arg Asp Gly Ser Asn Val Ile Val Thr Glu
 885 890 895
 Arg Val Ile Ala Pro Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ser Leu Thr Ile His
 900 905 910
 His Pro Arg Glu Ser Ser Asn Val Val Val Thr Glu Arg Val Ile Gln

 915 920 925
 Pro Thr Ser Gly Met Ile Gly Ser Leu Ser Met His Pro Glu Leu Ala
 930 935 940
 Asn Ala His Asn Val Ile Val Thr Glu Arg Val Val Ser Gly Ala Gly
 945 950 955 960
 Val Thr Gly Ile Ser Gly Thr Thr Gly Ile Ser Gly Gly Ile Gly Ser
 965 970 975
 Ser Gly Leu Val Gly Thr Ser Met Gly Ala Gly Ser Gly Ala Leu Ser
 980 985 990

 Gly Ala Gly Ile Ser Gly Gly Gly Ile Gly Leu Ser Ser Leu Gly Gly
 995 1000 1005
 Thr Ala Ser Ile Gly His Met Arg Ser Ser Ser Asp His His Phe Asn
 1010 1015 1020
 Gln Thr Ile Gly Ser Ala Ser Pro Ser Thr Ala Arg Ser Arg Ile Thr

1025 1030 1035 1040
 Lys Tyr Ser Thr Val Gln Tyr Ser Lys
 1045
 <210> 43
 <211> 298
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <
 400> 43
 Met Val Arg Met Val Pro Val Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Pro Ala Val Pro Gln Glu Asn Gln Asp Gly Arg Tyr Ser Leu Thr Tyr
 20 25 30
 Ile Tyr Thr Gly Leu Ser Lys His Val Glu Asp Val Pro Ala Phe Gln
 35 40 45
 Ala Leu Gly Ser Leu Asn Asp Leu Gln Phe Phe Arg Tyr Asn Ser Lys
 50 55 60
 Asp Arg Lys Ser Gln Pro Met Gly Leu Trp Arg Gln Val Glu Gly Met

 65 70 75 80
 Glu Asp Trp Lys Gln Asp Ser Gln Leu Gln Lys Ala Arg Glu Asp Ile
 85 90 95
 Phe Met Glu Thr Leu Lys Asp Ile Val Glu Tyr Tyr Asn Asp Ser Asn
 100 105 110
 Gly Ser His Val Leu Gln Gly Arg Phe Gly Cys Glu Ile Glu Asn Asn
 115 120 125
 Arg Ser Ser Gly Ala Phe Trp Lys Tyr Tyr Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr
 130 135 140

 Ile Glu Phe Asn Lys Glu Ile Pro Ala Trp Val Pro Phe Asp Pro Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Ile Thr Lys Gln Lys Trp Glu Ala Glu Pro Val Tyr Val Gln
 165 170 175
 Arg Ala Lys Ala Tyr Leu Glu Glu Glu Cys Pro Ala Thr Leu Arg Lys
 180 185 190

Tyr Leu Lys Tyr Ser Lys Asn Ile Leu Asp Arg Gln Asp Pro Pro Ser

195 200 205

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

210 215 220

Cys Leu Ala Tyr Asp Phe Tyr Pro Gly Lys Ile Asp Val His Trp Thr

225 230 235 240

Arg Ala Gly Glu Val Gln Glu Pro Glu Leu Arg Gly Asp Val Leu His

245 250 255

Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Ser Trp Val Val Val Ala Val Pro Pro

260 265 270

Gln Asp Thr Ala Pro Tyr Ser Cys His Val Gln His Ser Ser Leu Ala

275 280 285

Gln Pro Leu Val Val Pro Trp Glu Ala Ser

290 295